



(20590) VI-DE 3 MONATSDOSIS, VERFORA SA

Änderung der Limitierung von VI-DE 3 MONATSDOSIS per 1. Juni 2023

1 Zulassung Swissmedic

VI-DE 3 MONATSDOSIS wurde von Swissmedic per 21. September 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

- „*Therapie des Vitamin D-Mangels bei Erwachsenen*
- *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:

In der Haut wird 7-Dehydrocholesterin unter der Einwirkung von UV-Strahlung (Sonnenlicht) in Cholecalciferol (Vitamin D3) umgewandelt. In geringem Masse wird Vitamin D3 auch mit der Nahrung zugeführt. Cholecalciferol wird in zwei Hydroxylierungsschritten zunächst in der Leber zu 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol) und anschliessend im Nierengewebe zur biologisch aktiven Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) hydroxyliert.

Der Wirkstoff Cholecalciferol ist in der Schweiz seit 1938 zugelassen und wird zur Prophylaxe und Therapie von Vitamin D-Mangelkrankungen angewendet. Cholecalciferol steht als Lösung auf alkoholischer oder öligiger Basis, Tabletten, Kapseln sowie als Injektionslösung zur Verfügung.

Es wurden keine neuen Studien eingereicht. Gemäss Clinical Overview kann davon ausgegangen werden, dass VI-DE 3 MONATSDOSIS bei Vitamin D-Mangel auch bei Patienten unter 70 Jahren wirkt, da sie noch einen effizienteren Vitamin-D-Stoffwechsel haben.

Studie 1

Bischoff-Ferrari HA et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. JAMA internal medicine 176.2 (2016): 175-183.

In diese doppelblinde, randomisierte klinische Studie wurden 200 selbständig (nicht in Pflegeheimen) lebende, ältere Menschen (≥ 70 Jahre), die innerhalb des vorangegangenen Jahres gestürzt waren, eingeschlossen.

Die Teilnehmer wurden randomisiert zu einer von drei Gruppen zugeteilt. Bei der ersten Gruppe handelte es sich um eine Kontrollgruppe, die 24'000 IE Vitamin D3 erhielt (24'000 IE-Gruppe) (eine 5-ml-Trinklösung mit 24'000 IE Vitamin D3 einmal pro Monat, was der derzeitigen Empfehlung von 800 IE/d entspricht, plus 3 Placebokapseln einmal pro Monat). Die zweite Gruppe erhielt 60'000 IE Vitamin D3 (60'000 IE-Gruppe) (eine 5-ml-Trinklösung mit 60'000 IE Vitamin D3 einmal pro Monat, was 2000 IE/d

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



entspricht, plus 3 Placebokapseln einmal pro Monat). Die dritte Gruppe erhielt 24'000 IE Vitamin D3 plus 300 µg Calcifediol (24'000 IE plus Calcifediol-Gruppe) (eine 5-ml-Placebo-Trinklösung einmal pro Monat plus 2 Vitamin-D3-Kapseln mit je 12'000 IE und 1 Kapsel mit 300 µg Calcifediol einmal pro Monat).

Die primären Endpunkte waren die Muskelkraft in den Beinen; gemessen anhand des Short Physical Performance Battery Test (SPPB); dieser misst die Gehgeschwindigkeit, die Fähigkeit wiederholt aus einem Stuhl ohne Hilfe der Arme aufzustehen und die Balancefähigkeit sowie das Erreichen von 25(OH)D-Serum-Konzentrationen ≥ 30 ng/ml nach 6 und 12 Monaten.

Bei der Bewertung im SPBB konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen festgestellt werden ($p=0.26$). Die Resultate zum SPBB nach 1 Jahr waren wie folgt: +0.38 (95% CI, +0.07, +0.68) in der 24'000 IE-Gruppe, +0.10 (95% CI, -0.21, +0.41) in der 60'000 IE-Gruppe und +0.11 (95% CI, -0.19, +0.43) in der 24'000 IE plus Calcifediol-Gruppe.

Der Anteil der Probanden, die nach 6 Monaten einen 25(OH)D-Serumspiegel ≥ 30 ng/ml hatten, betrug 63.8% (95% CI, 50.7, 75.1) in der 24'000 IE-Gruppe, 83.0% (95% CI, 71.3, 90.5) in der 60'000 IE-Gruppe und 93.5% (95% CI, 84.5, 97.4) in der 24'000 IE plus Calcifediol-Gruppe.

Der Anteil der Probanden, die nach 12 Monaten einen 25(OH)D-Serumspiegel ≥ 30 ng/ml hatten, betrug 54.7% (95% CI, 41.6, 67.2) in der 24'000 IE-Gruppe, 80.8% (95% CI, 68.5, 89.1) in der 60'000 IE-Gruppe und 83.3% (95% CI, 71.4, 90.9) in der 24'000 IE plus Calcifediol-Gruppe.

Ein sekundärer Endpunkt war die Inzidenz von Stürzen zwischen Baseline und 12 Monaten.

Von den 200 Teilnehmern fielen 60.5% während des 12-monatigen Behandlungszeitraums. In der Gruppe mit 60'000 IE (66.9%; 95% CI, 54.4%, 77.5%) und in der Gruppe mit 24'000 IE plus Calcifediol (66.1%; 95% CI, 53.5%, 76.8%) war der Prozentsatz der Stürze nach 12 Monaten signifikant höher als in der Gruppe mit 24'000 IE (47.9%; 95% CI, 35.8%, 60.3%) ($p=0.048$).

Für eine dosisabhängige Erhöhung des Sturzrisikos spricht die Tatsache, dass Probanden mit 25(OH)D-Spiegeln in der obersten Quartile (> 44.7 ng/ml) nach 1 Jahr das höchste Sturzrisiko hatten (Relatives Risiko: 5.5; $p<0.001$).

Studie 2

Takács I et al. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D 3. *Endocrine* 55 (2017): 60-65.

In dieser kontrollierten, randomisierten, offenen, multizentrischen klinischen Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer täglichen Einzeldosis von 1'000 IE (Gruppe A) mit einer einmal wöchentlich verabreichten Dosis von 7'000 IE (Gruppe B) oder einer monatlichen Dosis von 30'000 IE (Gruppe C) Vitamin D3 verglichen. Bei den Prüfpräparaten handelte es sich um Filmtabletten mit drei verschiedenen Dosierungen des Wirkstoffs Cholecalciferol.

64 erwachsene Probanden mit Vitamin-D-Mangel (25OHD <20 ng/ml) wurden entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen.

Der primäre Endpunkt war der 25(OH)D-Serumspiegel nach 90 Tagen.

Die 3 Behandlungsgruppen zeigten eine ähnliche Wirksamkeit hinsichtlich der Normalisierung der 25(OH)D-Serum-Konzentration in Patienten mit einem Vitamin D-Mangel. Die 25(OH)D-Serum-Konzentrationen erhöhten sich um 12.2 ± 1.4 ng/ml in der Gruppe A, 14.1 ± 1.3 ng/ml in der Gruppe B und 12.2 ± 1.1 ng/ml in der Gruppe C.

Studie 3

Ish-Shalom S et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 93.9 (2008): 3430-3435.

Die Studienpopulation dieser randomisierten Studie umfasste 48 Frauen im Alter von 81 ± 8 Jahren (\pm SD), die sich einer Operation zur Behebung einer Hüftfraktur unterzogen hatten. Die Patienten wurden einer von drei identischen kumulativen Dosen von Vitamin D3 zugeteilt, die in Form von 1'500 IE täglich (Gruppe A), 10'500 IE einmal wöchentlich (Gruppe B) oder 45'000 IE einmal alle 28 Tage (Gruppe C) verabreicht wurden.

Der primäre Endpunkt war die 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] -Konzentration, die nach 8 Wochen erreicht wurde.

Nach 2 Monaten betragen die 25(OH)D-Serum-Konzentrationen in der Gruppe A 33.2 ± 8.5 ng/ml, in der Gruppe B 29.2 ± 8.9 ng/ml und in der Gruppe C 37.1 ± 10.3 ng/ml. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die unerwünschten Wirkungen stellen die Folge einer Überdosierung dar.

Toxische Wirkungen von Vitamin D können auftreten, wenn Tagesdosen von 1'000 – 3'000 I.E./kg Körpergewicht über mehrere Monate verabreicht werden.

Bei gesunden Erwachsenen liegt die Schwelle für Vitamin D-Intoxikationen zwischen 20'000 und 50'000 I.E. pro Tag (entsprechend 600'000 I.E. und 1.5 Mio. I.E. pro Monat) über einen längeren Zeitraum.

Medizinische Leitlinien

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

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)

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Die Wirksamkeit von VI-DE 3 MONATSDOSIS wurde im Vergleich zu einer Trinklösung mit 60'000 IE Vitamin D3 und zu Kapseln mit 24'000 IE Vitamin D3 plus 300 µg Calcifediol untersucht.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Es konnte gezeigt werden, dass durch die monatliche orale Gabe von 24'000 I.E. Cholecalciferol ein Vitamin D-Mangel bei Personen über 70 Jahre effektiv therapiert werden kann. Mit anderen Studienpräparaten konnte eine ähnliche Wirksamkeit und ein ähnliches Sicherheitsprofil der täglichen, wöchentlichen und monatlichen Gabe von Vitamin D3 gezeigt werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

VI-DE 3 MONATSDOSIS wird wie bisher in der Dosisstärken 24'000 IE in den Packungsgrössen 1, 3 und 6 Einzeldosisbehältnisse angeboten.

Zur Therapie des schweren Vitamin D-Mangels können 6 Einzeldosisbehältnisse als Einzeldosis (entsprechend 144'000 I.E.) verabreicht werden.

Medizinischer Bedarf

Eine Anfangsdosis mit 6 Einzeldosisbehältnissen und die einmal monatliche Verabreichung von Cholecalciferol reduzieren den Aufwand für Patienten und Pflegepersonal in Heimen im Vergleich zur einmal täglichen Verabreichung von Cholecalciferol.

Mehrere Arzneimittel mit Cholecalciferol sind bereits in der SL gelistet, welche die neue Indikation von VI-DE 3 MONATSDOSIS abdecken. VI-DE 3 MONATSDOSIS stellt somit eine Alternative in der Form einer Trinklösung für Erwachsene zu den bereits in der SL vorhandenen Präparaten dar.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

VI-DE 3 MONATSDOSIS stellt eine Alternative zu anderen Cholecalciferol-Präparaten bei der Behandlung von erwachsenen Patienten dar, die einen schweren Vitamin D-Mangel aufweisen. Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für VI-DE 3 MONATSDOSIS 1 Flasche à 5 ml, 4800 IE/ml:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Anzahl IE / Packung	Preis / IE [Fr.]
VIFEROL D3 25'000 (Cholecalciferol)	4 Ampullen, 25'000 IE	5.96	100'000 IE	0.0000596
			TQV-Niveau	0.0000596
			TQV-Preis (FAP)	1.43

- ohne Innovationszuschlag,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Flasche à 5 ml, 4800 IE/ml	Fr. 1.42	Fr. 2.60
3 Flaschen à 5 ml, 4800 IE/ml	Fr. 4.26	Fr. 9.00
6 Flaschen à 5 ml, 4800 IE/ml	Fr. 8.52	Fr. 18.00

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