



(20590) VI-DE 3 MONATSDOSIS, Dr. Wild & Co. AG

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

1. Zulassung Swissmedic

VI-DE 3 MONATSDOSIS wurde von Swissmedic per 31. Mai 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zur Prophylaxe bei erkennbarem Risiko von Vitamin D-Mangelerscheinungen bei Personen über 70 Jahre.

Zur Therapie bei nachgewiesenem schwerem Vitamin D-Mangel [25(OH)D Konzentrationen < 25 nmol/l oder 10 ng/ml] bei Personen über 70 Jahre. Die Anwendung soll nur unter ärztlicher Aufsicht stattfinden.“

2. Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1

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

In der Studie 1 wurden 200 selbständig (nicht in Pflegeheimen) lebende, ältere Menschen (≥ 70 Jahre), die innerhalb des vorangegangenen Jahres gestürzt waren, eingeschlossen. Das mittlere Alter der Probanden betrug 78 Jahre. 58% (116 von 200) hatten initial definitionsgemäss einen VD3-Mangel, d.h. die 25(OH)D-Serum-Konzentration betrug < 20 ng/ml. 13% (26 von 200) hatten einen schweren VD3-Mangel (< 10 ng/ml). Die höhere orale Dosierung von VD3 60'000 I.E./Monat und die Kombination von VD3 24'000 I.E./Monat plus Calcifediol führten eher zu 25-Hydroxyvitamin D Spiegel von mindestens 30 ng/ml ($p = 0.001$) im Vergleich zu VD3 24'000 I.E./Monat in Patienten mit einer 25(OH)D-Serum-Konzentration von < 20 ng/ml. Aber sie waren nicht wirksamer in der Verbesserung der Funktionalität der unteren Extremitäten, die in allen drei Studiengruppen gleich war. Nach 12 Monaten wiesen die Patienten unter 60'000 I.E./Monat oder der Kombination von 24'000 I.E./Monat plus Calcifediol eine höhere Inzidenz von Stürzen auf als die Patienten unter 24'000 I.E./Monat ($p = 0.48$).

Studie 2

Takács, István, et al. "Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D3." Endocrine (2016): 1-6.

Die 3 Behandlungsgruppen (1'000 I.E. VD3/Tag; 7'000 I.E. VD3/Woche; 30'000 I.E. VD3/Monat) zeigten eine ähnliche Wirksamkeit hinsichtlich der Normalisierung der 25(OH)D-Serum-Konzentration in 90 Tagen in Patienten mit einem Vitamin D-Mangel (25(OH)D-Serum-Konzentration < 20 ng/ml). Die beantragte Dosierung von 24'000 I.E./Monat wurde in dieser Studie nicht untersucht. Die

Studienpopulation hatte zudem ein tieferes Alter (mittleres Alter 51 bis 56 Jahre) als die anvisierte Therapiegruppe (Personen > 70 Jahre).

Studie 3

Ish-Shalom, Sophia, 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 3 Behandlungsgruppen (1'500 I.E. VD3/Tag; 10'500 I.E. VD3/Woche; 45'000 I.E. VD3 alle 28 Tage) zeigten eine ähnliche Wirksamkeit hinsichtlich der Normalisierung der 25(OH)D-Serum-Konzentration nach 2 Monaten in älteren Frauen (mittleres Alter 81 Jahre) mit einer 25(OH)D-Serum-Konzentration von < 20 ng/ml.

Sicherheit / Verträglichkeit

- Laut Fachinformation entstehen die UAW als Folge einer Überdosierung.
- Während einer Langzeitbehandlung mit VI-DE-3 MONATSDOSIS sollten die Kalziumspiegel im Serum und im Urin überwacht werden und die Nierenfunktion durch Messung des Serumkreatinins überprüft werden. Diese Überprüfung ist besonders wichtig bei älteren Patienten und bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden oder Diuretika (Interaktionen). Im Falle von Hyperkalzämie oder Anzeichen einer verminderten Nierenfunktion muss die Behandlung unterbrochen werden.
- Die aktuell definierte sichere obere Einnahmegrenze ist bei Erwachsenen mit 4000 I.E. Vitamin D pro Tag definiert. Eine Supplementation mit 800 I.E. pro Tag wird heute entsprechend ab dem 60. Lebensjahr, unabhängig vom Geschlecht, lebenslang empfohlen. 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):

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat 2012 Richtlinien zur Vitamin-D-Versorgung in der Bevölkerung definiert. Die Empfehlung des BAG zielt darauf ab, die Knochengesundheit in allen Altersgruppen zu fördern sowie bei Personen im Alter von > 60 Jahren das Sturz- und Knochenbruchrisiko zu senken. Laut BAG spricht die Datenlage im 2012 dafür, dass ein 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel von mindestens 50 nmol/l nötig ist, um die Knochengesundheit bei allen Erwachsenen und die Muskelgesundheit bei älteren Personen zu unterstützen. 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
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)

Die neusten Erkenntnisse über eine monatliche Vitamin D-Gabe sind noch nicht in den Guidelines eingeflossen.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Grundsätzlich ist die orale Gabe von Vitamin D der intramuskulären vorzuziehen. Vitamin D, intramuskulär appliziert, führt zu einem geringen Anstieg des 25-Hydroxyvitamins D und hat in einer Studie zu keiner Frakturprävention beigetragen [Rheumatology (Oxford). Dec. 2007;46(12):1852–1857]. Bezüglich einer oralen Intervalltherapie mit Vitamin D ist zu bemerken, dass die Halbwertszeit von Vitamin D drei bis sechs Wochen beträgt. Damit soll eine tägliche, wöchentliche oder monatliche Gabe von einer äquivalenten Dosis nahezu gleichwertig im Anstieg des 25(OH)D-Spiegels (800 I.E. täglich = 5600 I.E. wöchentlich = 24 000 I.E., monatlich) sein [Osteoporos Int. May 2008;19(5):663–671]. Inwieweit eine Therapie mit Vitamin D in grösseren Intervallen zu einer Knochenbruchprävention beiträgt, wird kontrovers diskutiert.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Durch die eingereichte Studie 1 konnte gezeigt werden, dass durch die monatliche orale Gabe von 24'000 I.E. Cholecalciferol ein Vitamin D Mangel bei Menschen ≥ 70 Jahre therapiert werden kann. Die neusten Erkenntnisse über eine monatliche Vitamin D-Gabe sind noch nicht in den Guidelines eingeflossen.

3. Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung

- Einmal monatlich den ganzen Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses zu 5 ml (entsprechend 600 μ g oder 24'000 I.E. Vitamin D) in ein Glas geben und sofort mit Wasser verdünnt einnehmen.

Dosisstärken

- 1 Einzeldosisbehältnis mit 5 ml Lösung zum Einnehmen enthält 600 μ g Cholecalciferolum, entsprechend 24'000 I.E. Vitamin D3 (1 ml enthält 4'800 I.E.).

Packungsgrössen

- Das Einzeldosisbehältnis zu 5 ml entspricht einer Monatsdosis. (entspricht 800 I.E. pro Tag [Osteoporos Int. May 2008;19(5):663–671 und Bischoff-Ferrari HA et al. JAMA Intern Med 2016])
- Bündelpackung mit drei Einzeldosisbehältnissen zu 5 ml
- Bündelpackung mit sechs Einzeldosisbehältnissen zu 5 ml

Medizinischer Bedarf

Die Zulassungsinhaberin macht geltend, dass bei unterstützungs- und pflegebedürftigen Patienten das tägliche Bereitstellen von Vitamin D3 Tropfen in einem Glas Wasser zeitintensiv ist. Die Vitamin D3 Supplementation mittels 24'000 I.E. Monatsdosis (versus tägliche Verabreichung) verbessert laut Zulassungsinhaberin die Versorgungsqualität und Patienten-Compliance und reduziert auch den Arbeits- und Zeitaufwand der Pflegefachkräfte im stationären wie ambulanten altersmedizinischen Bereich.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Vergütung von Vitamin D durch die OKP ist grundsätzlich auf die therapeutische Anwendung (bei manifesten Mangelzuständen) und die nach Artikel 12b KLV vorgesehene präventive Massnahme (Rachitis-Prophylaxe während des ersten Lebensjahres, vgl. Art. 12b KLV; Massnahme b) eingeschränkt. Die Vergütung des vorliegenden Arzneimittels VI-DE-3 MONATSDOSIS ist entsprechend auf die Therapie bei nachgewiesenem schwerem Vitamin D-Mangel [25(OH)D Konzentrationen < 25 nmol/l oder 10 ng/ml] bei Personen über 70 Jahre zu limitieren. Die Anwendung soll nur unter ärztlicher Aufsicht stattfinden.

4. Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden TQV für VI-DE-3 MONATSDOSIS, 1 Einzeldosisbehältnis mit 5 ml:

Arzneimittel	Cholecalciferolum	Packung	FAP [Fr.]	PP [Fr.]	Kosten pro Monat (= 30.41666...Tage) für 800 I.E. pro Tag	Tagestherapiekosten für 800 I.E.
VI-DE 3 Tropfen	4'500 I.E. pro ml (entspricht 45 Tropfen), 100 I.E./Tropfen	10 ml	2.50		1.3519	0.0444
TQV-Niveau					1.3519	0.0444

Alle in der SL aufgeführten Vitamin D3-Präparate sind zwar u.a. zur Therapie zugelassen. Jedoch lediglich VI-DE3 und VI-DE3 MONATSDOSIS sind zur Therapie eines schweren Vitamin D-Mangels zugelassen und werden als Therapiealternativen erachtet. Eine monatliche Gabe von 24'000 I.E. Vitamin D3 entspricht laut Osteoporos Int. May 2008;19(5):663–671 und Bischoff-Ferrari HA et al. JAMA Intern Med 2016 einer täglichen Dosierung von 800 I.E. Für die Tagestherapiekosten wird entsprechend eine tägliche Dosierung von 800 I.E. berücksichtigt.

- mit einem Innovationszuschlag von 5 Prozent, was ein TQV-Niveau für VI-DE-3 MONATSDOSIS, 1 Einzeldosisbehältnis mit 5 ml von Fr. 1.42 ergibt.
- Das Arzneimittel wird laut Zulassungsinhaberin nur in der Schweiz vertrieben. Daher kann kein APV vorgenommen werden.
- Im vorliegenden Fall sind die Preisrelationen in der therapeutischen Gruppe linear. Für die Bündelpackungen resultiert somit eine lineare Preisberechnung. Es gilt zu beachten, dass aufgrund der unterschiedlichen Listenzugehörigkeit (Packung 1 Flasche zu 5ml: Liste D; Bündelpackungen mit 3 bzw. 6 Flaschen zu 5ml: Liste B) die Linearität im PP nicht fortbesteht.
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Lösung 4800 IE/ml, 1 Fl. zu 5 ml	Fr. 1.42	Fr. 2.60
Lösung 4800 IE/ml, 3 Fl. zu 5 ml	Fr. 4.26	Fr. 9.00
Lösung 4800 IE/ml, 6 Fl. zu 5 ml	Fr. 8.52	Fr. 18.00

- mit einer Limitierung:
„Zur Therapie bei nachgewiesenem schwerem Vitamin D-Mangel [25(OH)D-Konzentrationen <25 nmol/l oder 10 ng/ml] bei Personen über 70 Jahre. Die Anwendung soll nur unter ärztlicher Aufsicht stattfinden.“