



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

2021025349

Datum 1 juli 2021
Betreft GVS beoordeling calcifediol (Hidroferol)

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

Willem Dudokhof 1
1112 ZA 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)6 215 833 54

Onze referentie

2021025349

Geachte mevrouw Ark,

In uw brief van 15 juni jl. (kenmerk: CIBG-21-01970) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om te beoordelen of het geneesmiddel calcifediol (Hidroferol®) onderling vervangbaar is met een reeds in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) opgenomen geneesmiddel. Inmiddels heeft het Zorginstituut deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Achtergrond

Calcifediol is geregistreerd voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie bij volwassenen, in die gevallen waarbij de aanvankelijke toediening van hoge doses vereist is of in de tijd gespreide toediening de voorkeur heeft, zoals in de volgende situaties:

- Als adjuvans voor de behandeling van osteoporose
- Bij patiënten met malabsorptiesyndroom
- Renale osteodystrofie
- Botaandoeningen die zijn geïnduceerd door behandeling met corticosteroïde geneesmiddelen.

De aanbevolen dosering is één capsule (0,266 mg calcifediol, overeenkomend met 15.960 I.E. van vitamine D) eenmaal per maand.

De fabrikant heeft voor calcifediol opname aangevraagd op bijlage 1A in het cluster 0A11CCBO V, waarin reeds andere vitamine D geneesmiddelen zijn opgenomen voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Het Zorginstituut heeft de beoordeling uitgevoerd via een marginale toetsing. Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat calcifediol (Hidroferol®) onderling vervangbaar is met de geneesmiddelen in het GVS cluster 0A11CCBO V, waarin verschillende producten met colecalciferol zijn opgenomen.

Advies

Calcifediol (Hidroferol®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0A11CCBO V. De standaarddosis voor calcifediol kan vastgesteld worden op 8,7 microgram.

Hoogachtend,



Tiana van Grinsven
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

Datum

1 juli 2021

Onze referentie

2021025349



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport calcifediol (Hidroferol®)

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

Datum 28 juni 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021014525
Volgnummer	2021016657
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. P.K. Cheung
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Endocrien, Spijsvertering & Stofwisseling

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Calcifediol (Hidroferol®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8
 - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—8
 - 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
- 2.3 Standaarddosering—10
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—10

3 Conclusie plaatsing in GVS—11

4 Voorstel voor een FK-advies—13

5 Literatuur—15

1 Inleiding

In de brief van 15 juni jl. (kenmerk: CIBG-21-01970) verzoekt de minister voor Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel calcifediol (Hidroferol®).

1.1 Calcifediol (Hidroferol®)

Samenstelling

Elke capsule bevat 0,266 mg calcifediol (overeenkomend met 15.960 I.E. van vitamine D).

*Geregistreerde indicatie*¹

Behandeling met vitamine D-deficiëntie bij volwassenen, in die gevallen waarbij de aanvankelijke toediening van hoge doses vereist is of in de tijd gespreide toediening de voorkeur heeft, zoals in de volgende situaties:

- Als adjuvans voor de behandeling van osteoporose
- Bij patiënten met malabsorptiesyndroom
- Renale osteodystrofie
- Botaandoeningen die zijn geïnduceerd door behandeling met corticosteroïde geneesmiddelen.

Dosering

De aanbevolen dosering is één capsule (0,266 mg calcifediol) eenmaal per maand.

De dosis, frequentie en duur van de behandeling worden bepaald overeenkomstig de plasmawaarden van 25-OH-cholecalciferol, type en aandoening van de patiënt en andere comorbiditeiten. Bij een populatie met een groot risico op vitamine D-deficiëntie kan (na regelmatige controle van 25-OH-colecalciferol spiegel) een verhoging van de dosis of frequentie van toediening noodzakelijk zijn.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van Hidroferol® stelt dat calcifediol onderling vervangbaar is met colecalciferol (vitamine D3), en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster 0A11CCBO V, samen met de andere geneesmiddelen met colecalciferol.

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.

Er zijn meerdere geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie 'behandeling van vitamine D-deficiëntie'.

Calcifediol heeft als ATC-code A11CC06 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van vitamine D en analoge (A11CC). In de groep van vitamine D en analoge zijn meerdere stofnamen opgenomen.

- Dihydratichysterol (A11CC02), alfacidol (A11CC03) en calcitriol (A11CC04) zijn allemaal niet bestemd voor de behandeling van vitamine D deficiëntie.
- Colecalciferol (A11CC05) is wel geregistreerd voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie.

Er zijn meerdere geneesmiddelen met colecalciferol (A11CC05) in Nederland op de markt. De lagere sterktes (tot 800 IE) zijn meestal zonder recept verkrijgbaar als een Warenwetproduct. De hogere sterktes zijn receptplichtige geneesmiddelen.

De volgende middelen met colecalciferol zijn opgenomen op bijlage 1A in het cluster vitamine d geneesmiddelen in het cluster 0A11CCBO V (G-standaard mei 2021).

Geneesmiddel	Toedieningsvorm	Sterkte (IE)
Cholecalciferol Fous Care®	capsule	25.000
Cholecalciferol Will Pharma®	tablet filmomhuld	7.000
		30.000
Colecalciferol benferol®	capsule	5.600
		25.000
		50.000
		100.000
D-Cura®	capsule	25.000
	drank	25.000
		100.000
	druppels	2.400
D-Cure®	drank	100.000
Divisun®	tablet	4.000
Osferol-D3®	tablet filmomhuld	7.000
		30.000
Vitamine D Will®	capsule	25.000
		50.000
Vitamine D3 Costero®	tablet	5.600
		25.000

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van calcifediol komen de bovengenoemde middelen die zijn opgenomen in het GVS in aanmerking.

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van Hidroferol® in bovengenoemd cluster.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied

De bovengenoemde middelen met colecalciferol die zijn opgenomen in het GVS cluster 0A11CCBO V zijn alle, evenals calcifediol, geïndiceerd voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg

De middelen in het GVS cluster 0A11CCBO V worden allen oraal toegediend (toediening niet door middel van een injectie waarbij systemisch het gewenste effect wordt beoogd). Ook calcifediol capsule kent deze toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Geen van de geneesmiddelen met colecalciferol die zijn opgenomen in het GVS cluster 0A11CCBO V is specifiek bestemd voor gebruik bij een bepaald leeftijdscategorie. Calcifediol is uitsluitend bestemd voor gebruik bij volwassenen.

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 calcifediol ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen met colecalciferol. 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

Het geneesmiddel Hidroferol® is in Nederland geregistreerd na wederzijdse erkenning van de Spaanse registratieautoriteit. In de Spaanse Public Assessment Report is het volgende vermeld.² *Calcifediol is een bekend geneesmiddel met bewezen werkzaamheid en veiligheid. Er zijn geen nieuwe klinische werkzaamheids- of veiligheidsonderzoeken uitgevoerd, wat acceptabel is voor deze verkorte toepassing. Er is een klinisch overzicht gegeven dat gebaseerd is op wetenschappelijke literatuur.*

Voor de onderbouwing van de gunstig effecten van calcifediol heeft de fabrikant in het dossier een dubbelblind vergelijkende studie aangedragen waarbij calcifediol direct wordt vergeleken met colecalciferol. Het betreft geen gepubliceerd artikel, maar interim resultaten van een lopende studie. Omdat het Zorginstituut niet beschikt over de *clinical study report* of anderszins makkelijk te analyseren data van deze studie kunnen wij deze interim analyse niet betrekken bij de beoordeling.

De doel van de behandeling is: De calcidiolbloedspiegel terugbrengen op een aanvaardbaar niveau om gevolgen van vitamine D-tekort te voorkomen of te bestrijden.³

Vitamine D heeft twee hoofdvormen: D2 (ergocalciferol) en D3 (cholecalciferol).

Vitamine D3 wordt gesynthetiseerd in de huid door blootstelling aan zonlicht (ultraviolette straling) en wordt uit voeding verkregen. Vitamine D3 moet een metabool proces van twee stappen ondergaan om actief te zijn:

- de eerste stap vindt plaats in de microsomale fractie van de lever, waar vitamine D wordt gehydroxyleerd op positie 25 (25-hydroxycholecalciferol of calcifediol [het geneesmiddel dat nu voorligt ter beoordeling]);
- de tweede stap vindt plaats in de nieren, waar 1,25-dihydroxycholecalciferol of calcitriol wordt gevormd.

Calcifediol is de belangrijkste circulerende vorm van vitamine D. Serumconcentraties van 25-OH-cholecalciferol (calcidiolbloedspiegel) weerspiegelen de hoeveelheid vitamine D die in het lichaam is opgeslagen, doorgaans van 25 tot 40 ng/ml (62,5 tot 100 nmol/l) bij gezonde personen.

De fabrikant heeft meerdere publicaties van farmacokinetische studies aangeleverd die aantonen dat na behandeling van calcifediol de verlaagde calcidiolspiegel herstelde, vergelijkbaar met een behandeling met colecalciferol.^{4 5 6 7 8 9 10 11} Hoewel de doseringen die in de studies zijn gebruikt (5-266 microgram calcifediol, dagelijks, wekelijks of maandelijks toegediend, verschillende behandelduur) niet altijd overeenkomen met de geregistreerde dosering, kan worden verwacht dat de geregistreerde dosering werkzaam is in het terugbrengen van de calcidiolspiegel tot een aanvaardbaar niveau om de gevolgen van vitamine D-tekort te voorkomen of te bestrijden.

Conclusie: Dus de gunstige effecten van calcifediol komen overeen met die van colecalciferol.

Ongunstige effecten

Doorgaans zijn bijwerkingen van calcifediol ongebruikelijk (0,1% tot 1%) maar af en toe zijn ze matig significant. De belangrijkste bijwerkingen houden verband met overmatige inname van vitamine D, dat wil zeggen dat ze vaak gepaard gaan met overdosering of langdurige behandeling, met name wanneer ze verband houden met hoge doses calcium.¹

Bijwerkingen die soms (0,1-1%) voorkomen bij colecalciferol zijn hypercalciëmie en hypercalciurie. Zeer zelden (< 0,01%): jeuk, huiduitslag, urticaria. Verder zijn gemeld: overgevoelighedsreacties zoals angio-oedeem of larynxoedeem. Misselijkheid, buikpijn, diarree, flatulentie, obstipatie.¹²

Conclusie: Dus de ongunstige effecten van calcifediol komen overeen met die van colecalciferol.

Toepasbaarheid

Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat calcifediol en colecalciferol even breed toepasbaar zijn.

Gebruiksgemak

Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van calcifediol en colecalciferol luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van beide geneesmiddelen hetzelfde is.

Ervaring

Met colecalciferol bestaat al decennialang ervaring. Hoewel calcifediol in Spanje jaren wordt gebruikt, is in Nederland weinig tot geen ervaring met dit middel. In de behandelrichtlijnen wordt calcifediol ook niet genoemd.

Conclusie: met colecalciferol is de ervaring ruim. Ervaring met calcifediol is beperkt.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen calcifediol en colecalciferol.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Calcifediol (Hidroferol®) is onderling vervangbaar met de verschillende geneesmiddelen in het GVS cluster 0A11CCBO V, waarin verschillende producten met colecalciferol zijn opgenomen.

2.3 Standaarddosering

De World Health Organisation (WHO) heeft twee verschillende ATC codes toegekend aan calcifediol: H05BX05 (onder hormonen: andere anti-parathyroïde agentia) en A11CC06 (vitamine D en analoga).

De DDD van calcifediol (H05BX05) is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 30 microgram oraal.¹³ Voor calcifediol (A11CC06) heeft de WHO geen DDD vastgesteld.¹⁴ In de SmPC van Hidroferol® wordt een (onderhouds)doseringsaanbeveling van 266 microgram calcifediol eenmaal per maand. De standaarddosering van calcifediol kan daarmee worden gesteld op 8,7 microgram per dag.

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Calcifediol (Hidroferol®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0A11CCBO V.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Calcifediol kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster vitamine d geneesmiddelen met colecalciferol. De standaarddosering voor calcifediol kan vastgesteld worden op 8,7 microgram.

4 Voorstel voor een FK-advies

Huidig advies

Vitamine D-deficiëntie: Pas bij ouderen > 70 jaar met een calcidiolspiegel < 75 nmol/liter (of een ernstige verdenking op vitamine D-deficiëntie) colecalciferol (vitamine D3) toe. Start hierbij met een hoge oplaaddosis, gevolgd door een veel lagere onderhoudsdosering.

Voor toepassing ter preventie van vitamine D-deficiëntie in het algemeen, en bij de behandeling van personen < 70 jaar met een (ernstige verdenking op) vitamine D-deficiëntie is nog geen advies vastgesteld.

Kies voor de behandeling van osteoporose in eerste instantie uit de bisfosfonaten alendroninezuur en risedroninezuur in combinatie met vitamine D3 en, afhankelijk van de dagelijkse inname van de patiënt, calcium. Bij het bestaan van een contra-indicatie of intolerantie zijn zoledroninezuur of denosumab alternatieven, en ibandroninezuur of raloxifeen wanneer hiermee niet wordt uitgekomen. Kies voor teriparatide bij het bestaan van een contra-indicatie of intolerantie voor bovengenoemde middelen, bij het optreden van een derde fractuur tijdens de behandeling, of als initiële therapie bij postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose en een hoog risico op botbreuken.

Bij hypocalciëmie van parathyrogene oorsprong heeft dihydrotachysterol de voorkeur.

Nieuw advies (in het rood)

Vitamine D-deficiëntie: Pas bij ouderen > 70 jaar met een calcidiolspiegel < 75 nmol/liter (of een ernstige verdenking op vitamine D-deficiëntie) colecalciferol (vitamine D3) toe. Start hierbij met een hoge oplaaddosis, gevolgd door een veel lagere onderhoudsdosering.

Voor toepassing ter preventie van vitamine D-deficiëntie in het algemeen, en bij de behandeling van personen < 70 jaar met een (ernstige verdenking op) vitamine D-deficiëntie is nog geen advies vastgesteld.

Kies voor de behandeling van osteoporose in eerste instantie uit de bisfosfonaten alendroninezuur en risedroninezuur in combinatie met vitamine D3 en, afhankelijk van de dagelijkse inname van de patiënt, calcium. Bij het bestaan van een contra-indicatie of intolerantie zijn zoledroninezuur of denosumab alternatieven, en ibandroninezuur of raloxifeen wanneer hiermee niet wordt uitgekomen. Kies voor teriparatide bij het bestaan van een contra-indicatie of intolerantie voor bovengenoemde middelen, bij het optreden van een derde fractuur tijdens de behandeling, of als initiële therapie bij postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose en een hoog risico op botbreuken.

Bij patiënten die hun streefwaarde voor calcidiolspiegel niet halen ondanks behandeling met colecalciferol, kan calcifediol worden overwogen.

Bij hypocalciëmie van parathyrogene oorsprong heeft dihydrotachysterol de voorkeur.

5 Literatuur

- ¹ CBG. SmPC Hidroferol® 2020. Geraadpleegd in mei 2021 via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,126820
- ² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2017. Public Assessment Report Scientific discussion. Calcifediol Faes 0.266 mg Soft Capsules (Calcifediol) ES/H/0412/001/DC. Beschikbaar via: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/82268/IPE_82268.pdf
- ³ FK. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/vitamine_d_deficiencie_bij_ouderen
- ⁴ Graeff-Armas LA, Bendik I, Beck M. et al.; Supplemental 25-Hydroxycholecalciferol Is More Effective than Cholecalciferol in Raising Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Older Adults. *J Nutr.* 2020 Jan 1;150(1):73-81.
- ⁵ Jetter A, Egli A, Bischoff-Ferrari HA. Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone.* 2014 Feb;59:14-9.
- ⁶ Cashman KD, Seamans KM, Hill TR. et al.; Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jun;95(6):1350-6
- ⁷ Vaes AMM, Tieland M, de Groot LCPGM. et al.; Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: A randomized controlled trial in older adults. *Clin Nutr.* 2018 Jun;37(3):808-814.
- ⁸ Vaes AMM, Tieland M, de Groot LCPGM. et al.; Cholecalciferol or 25-Hydroxycholecalciferol Supplementation Does Not Affect Muscle Strength and Physical Performance in Prefrail and Frail Older Adults. *J Nutr.* 2018 May 1;148(5):712-720.
- ⁹ Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Egli A. et al.; Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res.* 2012 Jan;27(1):160-9
- ¹⁰ Ocampo-Pelland AS, Riggs MM. et al.; Model-based meta-analysis for development of a population-pharmacokinetic (PPK) model for VitaminD3 and its 25OHD3 metabolite using both individual and arm-level data. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2016 Apr;43(2):191-206
- ¹¹ Meyer O, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. et al.; Calcifediol versus vitamin D3 effects on gait speed and trunk sway in young postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2015 Jan;26(1):373-81.
- ¹² <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/colecalciferol#bijwerkingen>
- ¹³ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=H05BX05
- ¹⁴ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=A11CC06