

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **D3-vitamin Meditop 25000 NE 3x** tablettá készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék normatív, illetve emelt indikációhoz kötött támogatását kéri a következő meglévő indikációs pontokon:

Normatív 55 %

EÜ 70 9/a1

Kalcium- és D-vitaminbevitel kiegészítő pótlására, ha a dokumentáltan gondozott posztmenopauzás nő vagy 55 év feletti férfi beteg oszteoporózisa igazolódott (BMD érték $-2,5$ SD T-score alatti), vagy a fokozott töréskockázati tényezőkből legalább három egyidejűleg bizonyítottan fennáll, vagy a FRAX alapján számított 10 éves törési kockázata magas (általános $> 20\%$, illetve csípő $> 3\%$), vagy típusos oszteoporotikus törést szenvedett el - a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján. A szükséges kalcium- és D-vitaminbevitel (amennyiben nem kontraindikált), továbbá a megfelelő életvitel kialakítása az oszteoporózis terápiájának folyamatos követelménye.

A készítmény hatóanyaga, az **A11CC05 ATC-kódú kolekalciferol**, mely jelenleg **támogatott** a normatív 55% és az EÜ 70 9/a1 támogatási kategóriákban.

A **D3-vitamin Meditop 25000 NE 3x** tablettá alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

- *a D-vitamin-hiány (25(OH)D szérumszint: < 25 nmol/l) kiindulási kezelésére;*
- *D-vitamin-hiány megelőzésére diagnosztizált kockázattal rendelkező felnőtt betegeknél;*
- *osteoporosis specifikus kezelésének kiegészítésére D-vitamin-hiányos, illetve D-vitamin-hiány kockázatának kitett betegeknél.*

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Igazolt D-vitamin hiányban szenvedő betegek (25OHD <20 ng/ml), illetve D-vitamin hiány kockázatának kitett betegeknél megelőzés céljából	D-vitamin szupplementáció	CMA elemzés készült, melyben a készítmény a saját hatóanyagának a komparátora	D-vitamin szérum koncentrációja

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációkban a kolekalciferolnak nem létezik terápiás alternatívája a D-vitamin-hiányos, illetve a D-vitamin hiány megelőzését célzó kezelések körében, azonban a D-vitaminnak vannak eltérő beviteli formái a tablettá mellett, lágykapszulában, belsőleges oldat formájában, illetve *intramuscularis* injekció formájában.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett készítménnyel azonos gyógyszerformájú és azonos hatóanyagot tartalmazó, társadalombiztosítási támogatással elérhető készítmények:

- Vitamin D3 3000 NE Bioextra lágy kapszula 20x és 100x
- Vitamin D3 Fresenius 1000 NE tablettá 30x és 90x
- Vitamin D3 Fresenius 2000 NE tablettá 30x és 90x
- Vitamin D3 Pharma Patent 1000 NE filmtablettá 30x
- Vitamin D3 Pharma Patent 2000 NE filmtablettá 30x
- Vitamin D3 Pharma Patent 7000 NE filmtablettá 8x
- Vitamin D3 Pharma Patent 30000 NE filmtablettá 1x és 2x

A kérelmezett készítménytől eltérő gyógyszerformájú kolekalciferol tartalmú, támogatással elérhető D-vitamin készítmények:

Eurovit D-vitamin 20.000 NE/ml belsőleges oldatos cseppek 1x10ml

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező CMA elemzésében a **Vitamin D3 Pharma Patent** készítmény a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A készítmény 2021.03.22.-én kapott forgalomba hozatali engedélyt, megalapozott felhasználás (WEU) alapján. A készítmény alkalmazási előírása kizárólag a preklinikai vizsgálatokra vonatkozóan tartalmaz információt, a készítménnyel végzett klinikai vizsgálat nem azonosítható.

A Kérelmező által benyújtott kérelemben bemutattak egy D3-vitaminnal végzett Magyarországon végrehajtott RCT-t. A vizsgálat egy kontrollált, randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, 3 hónapos klinikai vizsgálat volt, mely a D3-vitamin hatásosságát és biztonságossági profilját hasonlította össze különböző dózisok esetén, ahol a dózisok rendre a következők voltak: napi egyszer beadott 1000 NE (A csoport), heti egyszer beadott 7000 NE (B csoport), és havi egyszer beadott 30 000 NE (C csoport). A vizsgálatba 64 D-vitaminhiányban szenvedő (25 (OH)D < 20 ng/ml) felnőtt beteg került bevonásra, melyek közül a premenopauzális nők orális fogamzásgátló kezelésben részesültek. A vizsgálatban nem volt kontroll csoport. A dózisokra adott 25 (OH)D szérumszint koncentráció mindhárom csoportban statisztikailag egyenértékűnek mutatkozott. A csoportok: A csoport: 13.0 ± 1.5 ; B csoport: 12.6 ± 1.1 és C csoport 12.9 ± 0.9 ng/ml emelkedés a 25(OH)D szérumszintjében per 1000 NE.

A Kérelmező bemutatott továbbá egy szisztematikus review-t és meta-analízist, melyben a D2-vitamin (erkolciferol) és a D3-vitamin (kolekalciferol) szupplementációs kezelések 25 (OH)D szérumszint koncentrációra gyakorolt hatását vizsgálták. A meta-analízisben vizsgált 10 vizsgálatban összesen 1016 felnőtt vett részt. Az analízis végeredményben kimutatta, hogy a D3-vitamin kiegészítő kezelésnek szignifikánsan pozitív hatása van a 25(OH)D szérumszint koncentrációjának emelésében a D2-vitamin hatásához képest ($P = 0,001$). Az adagolás gyakoriságának összehasonlításakor szignifikáns válasz volt mérhető a D3-vitamin esetében, a D2-vitaminhoz képest, amennyiben bolusban történt az adagolás ($P = 0,0002$). Azonban ez a hatás eltűnt a napi adagolásnál.

4.2. Relatív hatásosság

Jelen beadvány részeként a kérelmező egy költség-minimalizáció típusú elemzést mutatott be, melyben a kérelmezett terápia komparátoraként egy azonos hatóanyagtartalmú és azonos beviteli formájú készítményt jelölt meg. A bemutatott vizsgálati eredmények alapján a két készítmény hatásossági és biztonságossági profilja azonosnak tekinthető.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A nemzetközi szakmai szervezetek állásfoglalása alapján javasolt az angolkór és osteomalacia kialakulása szempontjából preventív célú D-vitamin bevitel.

- 400 NE/nap, 12 hónapos kor alatt a táplálás módjától függetlenül általánosságban javasolt

Technológia-értékelő Főosztály

- 12 hónapos kortól gyermekek és felnőttek részére a tápláltsági státusztól függően javasolható D-vitamin szupplementáció, táplálékkal és szükség szerint vitamin pótlással javasolt napi bevétel mennyiség legalább 600 NE/nap
- 12 hónapos kor felett a táplálékkal történő megfelelő bevétel hiányában az alábbi csoportok számára javasolt a preventív célú D-vitamin kiegészítés:
 - gyermekek számára, akik kórelőzményében terápiát igénylő, tünetes D-vitamin deficiencia fordult elő,
 - D-vitamin deficiencia szempontjából magas rizikónak kitett (D-vitamin bevételt és/vagy szintézist csökkentő tényező vagy állapotok) felnőttek és gyermekek számára,
 - várandós nők.

A D-vitamin bevétel mellett szükséges a táplálék megfelelő kalcium és foszfor tartalmának biztosítása, szükség szerint annak kiegészítése, illetve a betegek számára életviteli tanácsadás biztosítása.

A D-vitamin hiány szempontjából magas kockázatnak kitett, osteoporosisban szenvedő betegek körében a nemzetközi szervezetek egyöntetűen javasolják a terápia D-vitaminnal történő kiegészítését.

A NEFMI 2013.12.31.-én lejárt szakmai protokollja 800-2000 NE D3 vitamint ajánl naponta vagy ekvivalens dózisokat hetente-többhetente C szintű ajánlással osteoporosis bázisterápiájára. Illetve gyakori elesés esetén a szérum 25OHD vitamin mérését ajánlja, mely az irányelv szerint legyen > 30 ng/ml (75 nmol/l). (D szintű ajánlás)

Az Egészségügyi Minisztérium 2013.12.31.-én lejárt szakmai protokollja, „A korral járó osteoporosisok gyógyszeres kezelésére” című irányelvében a következőket javasolja a D-vitamin adagolását illetően:

A javasolt napi D3 vitamin bevétel:

- nőkben premenopausában 400 IU (10 µg)/ nap (D szintű)
- terhesség esetén 400 IU (10 µg)/ nap (D szintű)
- nőkben postmenopausában 800 IU (20 µg)/ nap (A szintű)
- férfiakban 50 év felett 800 IU (20 µg)/ nap (A szintű)

Aktív D vitamin származékok adása (0.25-1.0 µg naponta) javasolt idősebb, 65 év feletti involúciós osteoporosisban szenvedő betegek esetén, akiknek a vesefunkciója beszűkült (szérum kreatinin: nők>150 µmol/l; férfiak>200 µmol/l) vagy akiknél a hagyományos D-vitamin kezelés (600-1000 IU/nap) hatástalannak tűnik. (C szintű ajánlás)

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

Jelen beadvány célja a D3-vitamin Meditop 25 000 NE 3x tablettá társadalombiztosítási finanszírozásának kérelmezése normatív 55%-os támogatásra, valamint emelt, indikációhoz kötött EÜ 70 9/a1 indikációs pontra.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-minimalizációs elemzés (CMA), mely azonos hatásosságot és biztonságot feltételez a jelenleg már támogatásban részesülő komparátor készítményekkel. Mivel jelen kérelem 25 000 NE hatáserősségű tablettára vonatkozik, ezért támogatásban részesülő készítmények közül a hatáserősségben legközelebb álló készítménnyel történt az összehasonlítás. A Kérelmező hangsúlyozta, hogy a készítményeket nem tekintette egyenértékűnek. A terápiás költségek az 1 tablettára eső, bruttó fogyasztói áron kerülnek bemutatásra, Ft-ban számszerűsítve.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező a költségek meghatározásához hazai, finanszírozói adatforrásokból származó, a 2021. májusi PUPHA törzsben publikált árakat vette alapul.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az elemzés során az 1 tablettára jutó, bruttó fogyasztói áron vett terápiás költségeket hasonlították össze. Az összehasonlításra kerülő készítmények esetében az 1 tablettára jutó termelői ár azonos. Az 1 tablettára jutó bruttó fogyasztói ár tekintetében a D3-vitamin Meditop 25 000 NE 1x és a Vitamin D3 Pharma Patent 30 000 NE 1x tabletták költségei azonosak. A nagyobb kiszerelések esetében a komparátor készítmény olcsóbb, mint a kérelmezett készítmény.

2. táblázat A költség-minimalizációs elemzés eredménye

Készítmény	Termelői ár	Termelői ár/tbl	Bruttó fogy. ár	Bruttó fogy. ár/tbl
D3-vitamin Meditop 25 000 NE 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
D3-vitamin Meditop 25 000 NE 3x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Vitamin D3 Pharma Patent 30 000 NE 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Vitamin D3 Pharma Patent 30 000 NE 2x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező betegszámokat nem becsült, a költségvetési hatás elemzés során a D3-vitamin Meditop készítmények várható forgalmának becsléséhez, az azonos ATC-kódú készítmények

közül csak a hatáserősségben legközelebb álló, támogatott készítmények forgalmát vették figyelembe. Mivel a D3-vitamin Pharma Patent 30 000 NE 1x kiszerelése régóta hiánycikk, így kizárólag a 2x kiszerelés forgalmi adatai alapján becsülték meg a várható forgalmat. A Kérelmező feltételezése szerint, a készítmény befogadása a már támogatott D3-vitaminok forgalmát csökkenti majd, az összforgalom növekedésével nem számol.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező a költségek meghatározásához hazai, finanszírozói adatforrásokból származó, a 2021. májusi PUPHA törzsben publikált árakat vette alapul.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező szerint a készítmény befogadása nem eredményez addicionális piaci növekedést, csak piaci átrendeződéssel járna. Ezért neutrális kasszahatással számol.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály nem azonosított orvosszakmai limitációkat.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A választott komparátorok nem egyenértékűek a vizsgált készítményekkel (ezt a Kérelmező is hangsúlyozza).

Amennyiben a Kérelmező által becsült forgalom a már támogatott készítmények forgalmán felül jelentkezik, akkor támogatáskiáramlás várható. Mivel az elmúlt évben jelentős forgalomnövekedés volt a D3-vitaminok piacán, ezért a többletkiáramlás nem zárható ki a befogadást követő években.

8. Nemzetközi kitekintés

A Technológia-értékelő Főosztály nem tudott olyan jelentést azonosítani a külföldi technológia-értékelő testületek honlapján, ami jelen indikációban releváns lehet. Ugyanakkor érdemes megjegyezni, hogy az új típusú koronavírus-fertőzés kezelésében potenciálisan előnyös magas dózisu magas dózisu D-vitamin alkalmazásával kapcsolatban gyűlő bizonyítékokat az EUnetHTA Együttes Fellépés keretében is figyelemmel követik a technológia-értékeléssel foglalkozó testületek.

9. Konklúzió

A kolekalciferol (D3 vitamin) egy ismert élettani hatású vitamin, melynek alkalmazására vonatkozóan számos evidencia és széleskörű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. A szakirodalmi adatok és nemzetközi szervezetek állásfoglalása alapján javasolt a táplálék D-vitaminnal történő kiegészítése a kérelmezett indikációs körben.

Technológia-értékelő Főosztály

A Kérelmező által benyújtott elemzés eredményei alapján a D3-vitamin Meditop 25 000 NE 3x tableta magasabb költségek mellett várhatóan azonos egészségnyereséget biztosít, a komparátor Vitamin D3 Pharma Patent 30 000 NE 2x terápiához hasonlítva. A Téf kiegészítő számításai alapján 1000 NE-re vetítve a Meditop készítmények magasabb egységköltséggel rendelkeznek a komparátor készítményekhez képest. Ha a jelenlegi magasabb D-vitamin felhasználási szint állandósul, nagyobb költségvetési hatásra számíthatunk, mint a Kérelmező becslése, vagyis nem zárható ki a támogatásiáramlás lehetősége.