



(20956) CARMENTHIN, Schwabe Pharma AG

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

1 Zulassung Swissmedic

CARMENTHIN wurde von Swissmedic per 14. November 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„Carmenthin wird nach ärztlicher Untersuchung angewendet bei funktioneller Dyspepsie (FD) mit epigastrischem Schmerz, leichten Krämpfen, Blähungen und Völlegefühl.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Allgemeine Bemerkungen zur Indikation

Definition der funktionellen Dyspepsie

Eine funktionelle Dyspepsie (FD) (Synonym: Reizmagensyndrom) liegt dann vor, wenn in der Routinediagnostik einschliesslich Endoskopie keine ursächlichen strukturellen und biochemisch erfassbaren Abweichungen nachweisbar sind.

Die funktionelle Dyspepsie wird anhand der Leitsymptome in zwei Untergruppen gegliedert:

- Epigastrische Schmerzen (EPS) - dominierend Oberbauchschmerzen oder -brennen
- postprandiales Distress-Syndrom (PDS) - Völlegefühl und vorzeitige Sättigung

Symptome des postprandialen Distress-Syndroms (PDS)

Völlegefühl, frühes Sättigungsgefühl, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Appetitlosigkeit

Symptome des epigastrischen Schmerzes (EPS)

Oberbauchschmerzen, Bauchkrämpfe

(Quelle: Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M: The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 222-32.)

Abgrenzung funktionelle Dyspepsie und Reizdarmsyndrom

Gemäss Madisch A et. al 2019 haben die funktionelle Dyspepsie und das Reizdarmsyndrom sich überlappende Symptome wie Blähungen, Durchfall, Druckgefühl, Schwere und Völlegefühl. (Quelle: Madisch A et al. Effectiveness of Menthacarin on symptoms of irritable bowel syndrome. Wien Med Wochenschr (2019) 169:149-155)

Indikationsspezifischer Endpunkt

Der Nepean Dyspepsia Index (NPI) wurde 1999 als Instrument entwickelt, um den Schweregrad funktioneller Dyspepsie zu messen. Der Index enthält neben Kriterien zur Beurteilung von körperlichen Symptomen auch Kriterien zur Beurteilung von psychischen und gesellschaftlichen Parametern. Der NDI umfasst 42 Kriterien, die anhand einer 5-Punkte Skala beurteilt werden von 1 = 'überhaupt nicht' bis 5= 'sehr stark/schwerwiegend'.

Allgemeine Bemerkungen zu den in CARMENTHIN enthaltenen Wirkstoffen

CARMENTHIN enthält 90 mg Pfefferminzöl und 50 mg Kümmelöl.

Für Pfefferminzöl wurde am 31. Oktober 2007 von der EMA (HMPC) ein Community Herbal Monograph verabschiedet (Mentha x piperita L., aetheroleum). Gemäss dieser Monographie entspricht die orale Einnahme von magensaftresistenten Kapseln in der Indikation: „*Symptomatic relief of minor spasms of the gastrointestinal tract, flatulence and abdominal pain, especially in patients with irritable bowel syndrome.*“ einem „well established use“. Der Wirkmechanismus wird in dieser Monographie wie folgt beschrieben: „*The principal pharmacodynamic effect of peppermint oil relevant to the gastrointestinal tract is a dose-related antispasmodic effect on the smooth musculature, due to the interference of menthol with the movement of calcium across the cell membrane.*“ Zur Behandlungsdauer ist vermerkt, dass die magensaftresistenten Kapseln eingenommen werden sollen, bis die Symptome verschwinden, was in der Regel nach ein bis zwei Wochen der Fall sei. Falls die Symptome anhalten, könne die Behandlung bis zu einer Gesamtdauer von 3 Monaten fortgesetzt werden.

Für Kümmelöl wurde am 7. Juli 2015 von der EMA (HMPC) ein Community Herbal Monograph verabschiedet (Carum carvi L., aetheroleum). Gemäss dieser Monographie entspricht die orale Einnahme von flüssigen Darreichungsformen in der Indikation „*Symptomatic relief of digestive disorders such as bloating and flatulence.*“ einem „traditional use“.

Menthacarin ist eine proprietäre Bezeichnung für die Wirkstoffkombination von 90 mg Pfefferminzöl (WS®1340) und 50 mg Kümmelöl (WS®1520).

Enteroplant ist eine frühere Handelsbezeichnung und enthält Menthacarin, wie CARMENTHIN, respektive eine fixe Kombination aus 90 mg Pfefferminzöl und 50 mg Kümmelöl.

Bisher in der Indikation von CARMENTHIN eingesetzte Therapien

In der SL aufgeführt sind bereits die drei Arzneimittel COLPERMIN, HEPA-S und IBEROGAST deren Indikationen sich mit der Indikation von CARMENTHIN (funktioneller Dyspepsie (FD) mit epigastrischem Schmerz, leichten Krämpfen, Blähungen und Völlegefühl) überschneiden und die bei vergleichbaren Symptomen eingesetzt werden.

Studienlage

Es liegen zwei publizierte, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte zweiarmige Phase III-Studien vor und ein Abstract mit einem Bericht über eine einarmige, offene Verlängerungsstudie der einen placebo-kontrollierten Studie.

Studie 1 - May B et al. Efficacy and tolerability of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Dec;14(12):1671-7.

Diese multizentrische (7 Zentren in Deutschland), doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte zweiarmige Phase III Studie wurde in den Jahren 1997 und 1998 durchgeführt, um die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von magensaftresistenten Kapseln mit 90 mg Pfefferminzöl und 50 mg Kümmelöl (Enteroplant) bei der Behandlung von Patienten mit funktionaler Dyspepsie zu untersuchen. 96 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden randomisiert (48 in den Verum-Arm, 48 in den Placebo-Arm, ITT).

Einschlusskriterien:

- Alter: mindestens 18 Jahre alt
- Bestätigte Diagnose einer funktionellen Dyspepsie: diffuse, unspezifische, sich verändernde, mässig intensive epigastrische Schmerzen mit einer Intensität von mindestens 4 Punkten auf einer analogen visuellen 10 Punkte-Skala und mindestens ein zusätzliches dyspeptisches Hauptsymptom und dabei aufgrund einer umfassenden klinischen Untersuchung (Ultraschall, oesophago-gastroduodenoscopy) Ausschluss einer Organ Pathologie.

Ausschlusskriterien:

- Ernsthaft organische Krankheiten
- Einnahme von prokinetischen Arzneimitteln, Agonisten und Antagonisten der Magenhormone, Säure-reduzierende Arzneimittel, Bismuth-Zubereitungen, Sedativa, Laxantien und NSAIDs.

17 Patienten (17.7 %) wurden aus der Studie ausgeschlossen - hauptsächlich aufgrund unerlaubter Co-Medikation oder Abweichung vom Studienprotokoll. Das Per Protocol Set bestand somit aus 79 Patienten (38 Enteroplant, 41 Placebo).

Diese 79 Patienten nahmen während vier Wochen morgens und mittags je 1 Kapsel Enteroplant oder Placebo ein. Die beiden Studienmedikationen waren bezüglich des Aussehens identisch. Zu einem Unterschied in Bezug auf den Geschmack der beiden Medikationen ist in der Publikation nichts vermerkt.

Unterschiede zwischen Verum und Placebo wurden gemäss Angaben in der Publikation in Bezug auf die folgenden drei primären Endpunkte erfasst.

Beurteilung der Schmerzintensität durch die Patienten auf einer 10-Punkte Skala:

	Vor der Behandlung (Mittelwert \pm SD)	Veränderung nach 28 Tagen (Tag 29)	p-Wert einseitig (Veränderung über 28 Tage)
Enteroplant	6.50 \pm 1.40	-2.60 \pm 2.44	0.0003
Placebo	6.71 \pm 1.13	-1.46 \pm 1.77	

Beurteilung des Druck- Schwere- und Völlegefühls durch die Patienten auf einer 10-Punkte Skala:

	Vor der Behandlung (Mittelwert \pm SD)	Veränderung nach 28 Tagen (Tag 29)	p-Wert einseitig (Veränderung über 28 Tage)
Enteroplant	6.42 \pm 1.47	-2.79 \pm 2.63	0.0005
Placebo	6.54 \pm 1.15	-1.46 \pm 2.17	

Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks durch den Prüfarzt <Clinical Global Impressions, CGI)

	Vor der Behandlung (Mittelwert \pm SD)	Veränderung nach 28 Tagen (Tag 29)
Enteroplant	6.42 \pm 1.47	2 (95% KI 1.74, 2.26)
Placebo	6.54 \pm 1.15	3 (95% KI 2.74, 3.26)

Im Enteroplant-Studienarm berichteten 5 Patienten von einem unerwünschten Ereignis (Hämorrhoiden, Bronchitis, grippeartige Symptome, mildes Aufstossen, schwere wiederholte Übelkeit und Erbrechen). Im Placebo-Arm war es ein einziger Patient (Schmerzen an Nacken und Schultern).

Studie 2 - Rich G et al. A randomized placebo-controlled trial on the effects of Menthacarin, a proprietary peppermint- and caraway-oil-preparation, on symptoms and quality of life in patients with functional dyspepsia. Neurogastroenterol Motil. 2017 Nov;29(11).

Diese multizentrische (20 Hausarztpraxen in Deutschland), doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte zweiarmige Phase III Studie wurde in den Jahren 1998 und 1999 durchgeführt, um den Einfluss der Verabreichung von magensaftresistenten Kapseln mit einer Zubereitung aus 90 mg Pfefferminzöl und 50 mg Kümmelöl (Menthacarin) auf die Symptome und die Lebensqualität von Patienten mit funktioneller Dyspepsie zu untersuchen.

Einschlusskriterien:

- Symptome einer funktionellen Dyspepsie während mindestens 6 Wochen
- Symptome in einem Schweregrad, der eine Therapie erforderlich macht
- \geq 8 Punkte als Summe der Werte auf den Skalen für Oberbauchschmerzen, Oberbauchunwohlsein, Oberbauchkrämpfe und Oberbauchblähungen des Nepean Dyspepsia Index oder einer von diesen Werten beurteilt als schwerwiegend (\geq 4 Punkte)

Ausschlusskriterien:

- GERD, funktionelle Dyspepsie vom Reflux-Typ, Magenbrennen als hauptsächliches Symptom, saures Aufstossen als hauptsächliches Symptom, Reizdarm (irritable bowel syndrome)
- Einnahme von prokinetischen Arzneimitteln, Agonisten und Antagonisten der Magen hormone, Säure reduzierende Arzneimittel, Bismuth-Zubereitungen, Sedativa, Laxantien, NSAIDs, Opiode und Calcium Antagonisten.

114 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden randomisiert (58 in den Menthacarin-Arm, 56 in den Placebo-Arm, ITT). Die Patienten im Menthacarin-Arm waren 46.6 ± 14.3 Jahre alt, die Patienten im Placebo-Arm 48.5 ± 14.3 Jahre. 106 Patienten beendeten die Behandlung gemäss Protokoll (53 Menthacarin, 53 Placebo). Bei 4 von den 5 Patienten, die aus dem Menthacarin-Studienarm die Studie frühzeitig abbrachen, und bei allen 3 Patienten aus dem Placebo-Arm, die die Studie frühzeitig abbrachen, war der Abbruchgrund fehlende Wirksamkeit.

Die Patienten nahmen während vier Wochen morgens und mittags je 1 Kapsel der Zubereitung aus 90 mg Pfefferminzöl und 50 mg Kümmelöl (Menthacarin) oder Placebo ein. Die beiden Studienmedikationen werden bezüglich des Aussehens als identisch beschrieben. Zu einem Unterschied in Bezug auf deren Geschmack ist in der Publikation nichts vermerkt.

Ein co-primärer Endpunkt wurde erfasst, der einen Wert für das Schmerzempfinden und einen Wert für das Unwohlsein beinhaltet, die sich je wie folgt aus einer Summe von Werten des NPI zusammensetzen:

Schmerzempfinden: Oberbauchschmerzen, Oberbauchunwohlsein, Oberbauchkrämpfe, Oberbauchblähungen

	Vor der Behandlung (Mittelwert \pm SD)	Veränderung nach 14 Tagen (LOCF)	Veränderung nach 28 Tagen (PP)	p-Wert in Bezug auf 14 und 28 Tagen
Menthacarin	12.2 \pm 3.6	-7.6 \pm 4.8	-8.0 \pm 4.7	< 0.0001
Placebo	13.1 \pm 3.5	-3.4 \pm 4.3	-3.3 \pm 4.3	

Unwohlsein: Druckgefühl im Oberbauch, Völlegefühl nach dem Essen oder langsame Verdauung
Veränderung des Schmerzempfindens

	Vor der Behandlung (Mittelwert \pm SD)	Veränderung nach 14 Tagen (LOCF)	Veränderung nach 28 Tagen (PP)	p-Wert in Bezug auf 14 und 28 Tagen
Menthacarin	6.3 \pm 2.1	-3.6 \pm 2.5	-3.9 \pm 2.6	< 0.0001
Placebo	6.3 \pm 2.1	-1.3 \pm 2.1	-1.4 \pm 2.1	

Studie 3 - Storr M et Stracke B. Behandlungseffekt und Verträglichkeit von Menthacarin bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie - ein 11-monatiges Follow-up. Z Gastroenterol 2017; 55 (408): e220 (Konferenz-Abstract)

An dieser offenen einarmigen Follow-up-Studie der Studie 1 nahmen 72 der 76 Patienten teil, die die Studie 1 beendeten. Alle Patienten nahmen während weiteren 11 Monaten morgens und mittags je 1 Kapsel einer Zubereitung aus 90 mg Pfefferminzöl und 50 mg Kümmelöl (Menthacarin) ein. 70 Patienten konnten ausgewertet werden. Während den 11 Monaten wurden die intra-individuellen Veränderungen in Bezug auf Messgrößen entsprechend den primären Endpunkten der Studie 1 weiterverfolgt. Es wurde festgestellt, dass sich diese Endpunkte bei allen Studienteilnehmern deutlich verbesserten und dass die Mehrheit der Studienteilnehmer aus beiden früheren Randomisierungsgruppen ihren Gesundheitszustand als mindestens „viel besser“ gemäss CGI Item 2 beurteilen. Harte Endpunkte werden nicht präsentiert.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Fachinformation enthält folgenden Text zu den unerwünschten Wirkungen:

„Verifizierte Daten zur Häufigkeit von Nebenwirkungen stehen nicht zur Verfügung, da diese durch Einzelfallmeldungen von Patienten, Ärzten oder Apothekern bekannt geworden sind.

Folgende Nebenwirkungen können auftreten: Es können Beschwerden im Magen-Darm-Bereich wie Aufstossen, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen oder Juckreiz am Enddarm auftreten. Die Häufigkeit ist jeweils nicht bekannt. Bei Anzeichen einer allergischen Reaktion ist Carmenthin abzusetzen und ein Arzt bzw. eine Ärztin aufzusuchen.“

Studie 2

In der Studie 2 berichteten 11 Patienten von unerwünschten Ereignissen. Alle diese Ereignisse wurden als nicht schwerwiegend eingestuft. Im Menthacarin-Arm konnte bei 5 Fällen von Aufstossen und bei einem Fall einer allergischen Reaktion ein Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden. 5 Fälle von Aufstossen entspricht einem Anteil von 8.6% der 58 Patienten aus dem entsprechenden Studienarm. Nur einer von diesen 5 Patienten habe aufgrund des Aufstossens, die Studie abgebrochen. Im Placebo-Arm wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation bei drei Ereignissen vermutet (Dystonie, Reflux und Erbrechen bei 2 Patienten).

Medizinische Leitlinien

S3 Leitlinie "Funktionelle Körperbeschwerden" (7/2018)

Die Diagnose als umschriebenes funktionelles Syndrom ist dann sinnvoll, wenn ein Zusammentreffen einzelner und für sich allein uncharakteristischer Beschwerden und Symptome zu einem kennzeichnenden Krankheitsbild eine entsprechende Syndrom-Kategorie erlaubt. Für entsprechende Syndrome gibt es weitere Einteilungen (z. B. Rom-Kriterien bei Reizdarmsyndrom und funktioneller Dyspepsie, IHS-Klassifikation bei Kopfschmerzen).

Für die funktionelle Dyspepsie sind keine eigenen ICD-10 Kriterien definiert.

Rom-IV-Kriterien für die funktionelle Dyspepsie

- eine über mehr als drei Monate innerhalb der letzten sechs Monate anhaltend persistierende beziehungsweise rezidivierende Dyspepsie,
- keinen Nachweis einer organischen Ursache bei der endoskopischen Abklärung, die die Beschwerden erklären könnte,
- keinen Hinweis, dass die Dyspepsie ausschließlich durch die Stuhlentleerung erleichtert wird oder eine Assoziation mit Stuhlnregelmäßigkeiten besteht.

Arzneimitteltherapie Optionen bei funktioneller Dyspepsie

- Protonenpumpenblocker
- H.-pylori-Eradikationstherapie
- Phytotherapeutika (Iberogast, Menthacarin)
- Antidepressiva
- psychotherapeutische Behandlung
(Quelle: Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M: The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 222-32.)

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln, wie zum Beispiel mit COLPERMIN, HEPA-S und IBEROGAST, liegen nicht vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die zwei doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten zweiarmigen Phase III-Studien wurden mit 96 (Studie 1) respektive mit 114 Patienten (Studie 2) durchgeführt. Eine Behandlung über 4 Wochen zeigte statistisch signifikante Unterschiede in der Reduktion der Symptome zwischen der Studienmedikation und Placebo. Dabei sind die Standardabweichungen der Messungen in verschiedenen Fällen grösser als die Mittelwerte der Messgrössen selber oder liegen zumindest in derselben Größenordnung. Beide Studien brachten neben den Daten über die nominalen Reduktionen der Symptomintensität auch deskriptive Daten zu Ansprechraten hervor. So beurteilten 93.7% (45/48) der Patienten aus dem Menthacarin-Arm in der Studie 1 die Behandlung als wenigstens minimal wirksam, 31% (15/48) der Patienten als sehr wirksam und 6.3% (3/48) der Patienten als nicht wirksam. Im Placebo-Arm waren es 54.2% (26/48) der Patienten, die die Behandlung als minimal wirksam, 10.4% (5/48) als sehr wirksam und 43.8% (21/48) als nicht wirksam beurteilten. In der Studie 2 bewerteten 30 von 58 (51%) mit Menthacarin behandelte Patienten die generelle therapeutische Wirkung als sehr gut und von den mit Placebo behandelten Patienten gaben 7 von 56 Patienten (12.5%) diese Bewertung ab.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die Dosierungsanweisungen in der Fachinformation lauten wie folgt:

„Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren nehmen 2-mal täglich 1 Kapsel unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) und mindestens 30 Minuten vor der Mahlzeit ein, am besten morgens und mittags. Die Kapseln können auch ohne die spätere Einnahme einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Kapseln müssen im Ganzen geschluckt werden, d. h. nicht beschädigt oder zerkaut, damit der Wirkstoff nicht vorzeitig freigesetzt wird. Eine vorzeitige Freisetzung des Wirkstoffs kann möglicherweise zu lokalen Reizungen im Mund und in der Speiseröhre führen.

Die Behandlung sollte durchgeführt werden bis sich die Beschwerden bessern, im Allgemeinen nach 1-2 Wochen bis zu 3 Monate.“

Das BAG erachtet eine Behandlungsdauer von bis zu den in der Fachinformation angegebenen 3 Monaten als zweckmässig. Es stehen eine Packungsgrösse mit 28 und eine Packungsgrösse mit 84 magensaftresistenten Weichgelatine-kapseln zur Verfügung, um diese Behandlungsdauer abzudecken. Eine erste Packung zu 28 Kapseln reicht für die 2 Wochen, innerhalb derer sich die Beschwerden im Allgemeinen bessern. Mit einer zweiten Packung zu 28 Kapseln können 4 Wochen abgedeckt werden

und somit die Therapiedauer der doppelblinden Phasen der Studien. Nach diesen 4 Wochen steht die Möglichkeit offen, die Therapie mit der Packung zu 84 Kapseln über weitere 6 Wochen fortzusetzen. Mit einer zusätzlichen Packung zu 28 Kapseln können bei Bedarf weitere 2 Wochen abgedeckt werden, um die maximale Therapiedauer von 3 Monate respektive 12 Wochen zu erreichen.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

Es liegen keine Beurteilungen der EMA oder der FDA für die Fixkombination vor.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG

Das IQWiG hat im Rahmen einer Pressemitteilung (20.08.2010) zum Thema Reizdarm festgehalten, dass Pfefferminzöl die Beschwerden verringern könnte - zumindest kurzfristig. In Studien hätten die Beschwerden bei vier von zehn Personen nachgelassen, wenn sie magensaftresistente Kapseln mit Pfefferminzöl einnahmen.

Arzneimitteltelegramm 2008139

„Mit dem Begriff Dyspepsie werden chronische oder wiederkehrende Beschwerden im Oberbauch wie epigastrische Schmerzen oder Völlegefühl bezeichnet. Die Schwierigkeiten, die sich bei der Diagnose und Therapie der Dyspepsie stellen, dürften sich auch darin ausdrücken, dass international nach wie vor keine einheitliche Definition existiert (siehe Kasten). Kontrovers ist dabei besonders, ob der Begriff auch dann gebraucht werden soll, wenn eine Symptomatik vorherrscht, die auf eine Refluxkrankheit hinweist, wie Sodbrennen oder saures Aufstoßen. US-amerikanische Leitlinien und die internationalen Rom-Kriterien schließen Patienten mit vorherrschendem Sodbrennen aus. Britische und kanadische Leitlinien legen dagegen eine breite Definition einschließlich Sodbrennen zugrunde. Diese Definition bildet die klinische Realität wahrscheinlich besser ab, da sich Reflux- und andere dyspeptische Symptome häufig überlappen und die Symptome einen geringen Vorhersagewert für pathologische Ursachen haben. Zu unterscheiden ist zudem die funktionelle Dyspepsie (früher: nicht ulzeröse Dyspepsie, auch: Reizmagen), bei der organische Ursachen ausgeschlossen wurden, von der - endoskopisch - nicht abgeklärten Dyspepsie. Die Unterscheidung ist von Bedeutung, da in der Praxis ein Teil der Dyspepsiepatienten auch ohne formale Diagnose behandelt wird.“

Medizinischer Bedarf

Es ist anerkannt, dass CARMENTHIN rein aufgrund seiner Inhaltsstoffe bei funktioneller Dyspepsie eine Wirkung zeigen kann. Gemäss Übersichtsartikeln zur Diagnose und zur Therapie der funktionellen Dyspepsie stellt CARMENTHIN eine Option zur Behandlung von diesem Krankheitsbild dar.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Es stehen Packungsgrössen für eine Behandlungsdauer von 2 und 6 Wochen zur Verfügung. Die Behandlungsdauer in den Placebo-kontrollierten Phase III-Studien betrug 4 Wochen. In der Fachinformation ist eine Behandlungsdauer von bis zu 3 Monaten aufgeführt. Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für eine Behandlungsdauer von maximal 3 Monaten als erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des TQVs mit (14532) COLPERMIN und dabei unter Berücksichtigung der Packung COLPERMIN zu 30 Kapseln wie folgt:

Arzneimittel	Galenische Form	Anzahl Kapseln pro Packung	FAP am 14.02.2020	Mittlere Tagesdosis	Kosten pro mittlerer Tagesdosis (TTK)
COLPERMIN	Kapseln	30 Kapseln	Fr. 4.94	4.5 Kapseln	Fr. 0.74100

Die Tagesdosis von CARMENTHIN beträgt 2 Kapseln. Ausgehend von den TTK von Fr. 0.741 und der genannten Tagesdosis von CARMENTHIN beträgt das TQV-Niveau für die Packung CARMENTHIN zu 28 Kapseln Fr. 10.37 und das TQV-Niveau für die Packung CARMENTHIN zu 84 Kapseln Fr. 31.11.

- ohne Innovationszuschlag,

- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 31. Januar 2020, dem Preis aus einem einzigen Referenzland (D) und dem Wechselkurs zu Fr. 1.11/Euro. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Magensaftresistente Weichkapseln, 90/50 mg, 28 Stück	Fr. 10.93
Magensaftresistente Weichkapseln, 90/50 mg, 84 Stück	Fr. 20.60

- mit einer je hälftigen Gewichtung des APV- und des TQV-Preises,
- unter Anwendung der Preisrelationen nach Anhang 5a des Handbuchs betreffend die SL,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Magensaftresistente Weichkapseln, 90/50 mg, 28 Stück	Fr. 10.65	Fr. 20.45
Magensaftresistente Weichkapseln, 90/50 mg, 84 Stück	Fr. 25.86	Fr. 46.10

- mit einer Limitierung:
„Bei funktioneller Dyspepsie (FDJ definiert durch die Rom-IV-Kriterien mit epigastrischem Schmerz, leichten Krämpfen, Blähungen und Völlegefühl für eine Behandlungsdauer von maximal 3 Monaten nicht in Kombination mit COLPERMIN.“
- ohne Auflagen,