



(21513) LIXIM PATCH, Drossapharm AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2023

1 Zulassung Swissmedic

LIXIM PATCH wurde von Swissmedic per 22. Juli 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von akuten, unkomplizierten Distorsionen des Sprunggelenks bei Erwachsenen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen bei bis auf die Sprunggelenksdistorsion gesunden, erwachsenen Patienten wirksam:

Wirkmechanismus

Etofenamat ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) aus der Gruppe der Anthranilsäure-Derivate. Etofenamat und sein Metabolit, die hepatisch gebildete Flufenaminsäure, besitzen analgetische, antiphlogistische und abschwellende Eigenschaften. Die pharmakologischen Wirkungen beruhen auf einer reversiblen, nicht-selektiven Hemmung der Arachidonsäure-Kaskade, wobei sowohl die Cyclooxygenase als auch die Lipoxygenase und somit die Entstehung zyklischer Peroxide sowie Hydroxyperoxyfettsäuren gehemmt werden. Als lipophiler Wirkstoff diffundiert Etofenamat durch die Haut in das darunterliegende Gewebe. Die relative Bioverfügbarkeit gegenüber einer peroralen Anwendung beträgt ca. 20%.¹

Standard of Care

Sprunggelenkdistorsionen sind die häufigsten Traumata in der Sportorthopädie². Unterschieden werden Supinations- (85%) und Pronationstrauma (15%). Bei einem Supinationstrauma (Fussgelenk knickt nach aussen) werden die Seitenbänder überdehnt, gezerrt oder gerissen. Bei der klinischen Untersuchung soll auf die Lage möglicher Hämatome und Schwellungen geachtet werden (lateral, medial). Je nach Belastbarkeit und Vorliegen eines Hämatoms (Einblutung) werden die Distorsionen in drei unterschiedliche Schweregrade eingeteilt (siehe nachfolgende Tabelle)³.

¹ Arzneimittelinformation, LIXIM PATCH

² Swiss Med Forum 2008;08(11):214-216.

³ Swiss Medical Forum 2016; 16(29):436-442.

Tabelle 1: Das Distorsionsschema des Kantonsspitals Baselland (leicht modifiziertes/vereinfachtes «Basler Schema», nach [1]).

Grad	Klinische Symptome	Verletzte Strukturen	Therapie	Nachkontrolle
I	Schwellung OHNE Hämatom lateral, Vollbelastung möglich	Zerrung, Partialläsion des lateralen Bandapparates, (v.a. LFTA, evtl. LFC)	PRICE, NSAR, Tapen, Bandage (z.B. MalleoTrain®) 4–6 Wochen, Vollbelastung erlaubt	Hausarzt, klinisch bei Bedarf
II	Laterales Hämatom, Vollbelastung nur kurzzeitig möglich	Ruptur des lateralen Bandapparates (LFTA, LFC)	PRICE, NSAR, OSG-Orthese (z.B. DeRoyal® BOA®), 6 Wochen tags/nachts, Vollbelastung erlaubt, Physiotherapie	Hausarzt, klinisch nach 14 Tagen, ggf. Zuweisung Fuss-sprechstunde gemäss Hausarzt
III	Laterales und mediales Hämatom, keine Belastung möglich	Ruptur des lateralen Bandapparates, zusätzlich mediale Bandverletzung (Lig. deltoideum) oder Begleitverletzungen	PRICE, NSAR, VACO®ped-Unterschenkelgips im Verlauf oder weiter VACO®ped/Stabilschuh, Stockentlastung nach Bedarf, ggf. Thromboseprophylaxe	Facharzt/ Fuss-sprechstunde, klinisch nach 1–2 Wochen und nach 6 Wochen

Die initiale Behandlung ist bei jedem Schweregrad gleich und erfolgt nach dem PRICE-Schema: Protection (Schutz), Rest (Ruhe), Ice (Eis), Compression (Kompression), Elevation (Hochlagern). Nach Ausschluss von Begleitverletzungen stellt die konservative Therapie den Goldstandard zur Behandlung von unkomplizierten Distorsionen (Grad I und Grad II) dar und zeigt in der Regel gute Resultate. Die biochemische (ligamentöse) Heilung beträgt rund 12 Wochen, wobei mind. 6 Wochen notwendig sind, um eine primäre Bänderstabilität zu erreichen.⁴

Teil der konservativen Therapie ist eine angemessene Schmerzlinderung mit oralen oder topischen NSAR. Orale und topische NSAR haben sich im Vergleich zu Placebo bzgl. der Schmerzreduktion als wirksamer erwiesen⁵. Aufgrund ihres günstigen Sicherheitsprofils werden topische NSAR gerne für die Erstbehandlung von Sprunggelenkdistorsionen eingesetzt. Gemäss einem Cochrane Review⁶ sind die Gelformulierungen von Diclofenac, Ibuprofen und Ketoprofen sowie Diclofenac-Pflaster die effektivsten topischen NSAR-Formulierungen bzgl. der Schmerzreduktion (NNT-Werte<4).

In der Schweiz sind zahlreiche, topische NSAR-Präparate im Handel und teilweise auch in der SL vertreten. So ist Etofenamat bereits als Gel, Emulgel und Spray (RHEUMALIX, TRAUMALIX) in Dosisstärken von 5% oder 10% («Forte») erhältlich sowie teilweise in der SL gelistet.

In der Schweiz sind diverse Schmerzpflaster als selbsthaftende Auflage zur Selbstmedikation im Handel⁷. Einige Pflaster sind als Arzneimittel zugelassen, andere als Medizinprodukte. Bekannte Marken sind Flector, Flector Plus, Olfen, ABC, Perskindol und Isola. Unterschieden werden u.a. folgende aktiven Inhaltsstoffe:

NSAR	Diclofenac (Diclofenac-Natrium, Diclofenac-Epolamin)
Pflanzliche Inhaltsstoffe	Cayennepfefferextrakt (Capsicumextrakt), Capsaicin, ätherische Öle (Rosmarinöl), Menthol, Wintergrünöl, Methylsalicylat
Heparine	Heparin-Natrium
Lokalanästhetika	Lidocain (rezeptpflichtig)

Von den NSAR-haltigen Schmerzplastern ist einzig FLECTOPARIN TISSUGEL (Diclofenac, Heparin) in der SL gelistet. FLECTOPARIN TISSUGEL ist zugelassen zur lokalen Behandlung von schmerzhaften und entzündlichen Erkrankungen mit Hämatomen und/oder Ödemen infolge stumpfer Trauma wie Verstauchungen, Prellungen, Zerrungen.

⁴ Swiss Medical Forum 2016; 16(29):436-442.

⁵ Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2015 Aug;23(8):2390-2399.

⁶ Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 11;2015(6):CD007402.

⁷ PharmaWiki 2007-2023

Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Pflasters wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudien der Phase II und Phase III nachgewiesen. Zudem wurden zwei Phase I-Studien durchgeführt, die das Reizungs- und Sensibilisierungspotenzial sowie die Bioäquivalenz des Etofenamat-Pflasters im Vergleich zum 5%-Etofenamat-Gel untersuchten.

Studie 1 – DRO-200-III-15-1 – Dosierungsintervall 12 h

Predel et. al. Efficacy and Safety of an Etofenamate Medicated Plaster for Acute Ankle Sprain: A Randomized Controlled Trial. Orthop J Sports Med. 2021 Aug 12;9(8):23259671211032591.

Design

Die DRO-200/III/15/1-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Parallelgruppen-Studie bei Patienten mit akuter, unkomplizierter, einseitiger Knöchelverstauchung (Grad I oder II) mit Beginn innerhalb der letzten 12 h vor Studieneinschluss. Ein Studieneinschlusskriterium war u.a. ein Bewegungsschmerz bzw. Pain-on-movement (POM)-Wert des verletzten Sprunggelenks von >50 mm auf einer 100 mm-Visuellen Analogskala (VAS). Studienvisiten fanden beim Aufkleben des ersten Pflasters zum Zeitpunkt 0 (V1, Ausgangswert) sowie 12 h (V2), 24 h (V3), 48 h (V4), 72 h (V5) 96 h (V6) und 168 h (V7, Tag 7+1) danach statt.

Ausgewählte Ausschlusskriterien

- *Serious injury in the area of the foot or ankle, including fracture, nerve injury, ligament disruption, tear of muscle or cartilage, or open wound.*
- *History of clinically significant cardiovascular, cerebrovascular, metabolic, pulmonary, neurological, hematological, autoimmune, psychiatric or endocrine disorders, including individuals with Type I or Type II diabetes, all patient reported*
- *History of uncontrolled chronic or acute concomitant disease which, in the Investigator's opinion, would contraindicate clinical trial participation or confound interpretation of the results*

Intervention

Die Studie umfasste 156 Patientinnen und Patienten (35.3±11.8 Jahre), welche zufällig entweder einer Behandlung mit einem 70 mg-Etofenamat-Pflaster (n=78) oder einem Placebo-Pflaster (n=78) zugewiesen wurden. Die Pflaster wurden zweimal täglich (alle 12 h) während sieben aufeinanderfolgenden Tagen erneuert. Jede Patientin bzw. jeder Patient erhielt mindestens einmal ein Pflaster (full-analysis-set, n=156). Die Patientinnen und Patienten durften zu bestimmten Zeiten zusätzlich 500 mg Paracetamol (1-2 Tabletten/Tag) als Notfallmedikament einnehmen.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Bewegungsschmerzes bzw. des POM-Werts 72 h (V5) nach Aufkleben des Pflasters im Vergleich zum Ausgangswert bei V1. Der POM-Wert wurde auf einer 100 mm-VAS erfasst (0 mm = kein Schmerz, 100 mm = extremer Schmerz). Die Reduktion des POM-Werts war stärker in der Etofenamat-Gruppe (40.4 mm, SD 19.3 mm) als in der Placebo-Gruppe (18.1 mm, SD 12.9 mm). Im Vergleich zum Ausgangswert reduzierte sich der POM-Wert in der Etofenamat-Gruppe um 52.7% bzw. in der Placebo-Gruppe um 24.0%. Der Behandlungseffekt (LS Mean Difference) betrug 22.1 mm (95%-KI: 18.2-26.0 mm) und galt als statistisch signifikant (ANCOVA: $p < 0.0001$, zweiseitiger t-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$) sowie klinisch relevant. Die Ergebnisse der Per-Protocol-Analyse stimmten mit den Ergebnissen der Full-Analysis-Set-Analyse überein. Die Resultate sind in der nachfolgenden Tabelle nochmals dargestellt.

		Etofenamate (n=78)	Placebo (n=78)
POM at BL (mm)	Mean	76.8	75.5
	SD	10.9	10.2
	Median	75.5	75.0
POM at V5 (mm)	Mean	36.3	57.4
	SD	21.8	16.1
	Median	34.0	56.0
Absolute change POM from BL (V1) to V5 (mm)	Mean	40.4	18.1
	SD	19.3	12.9
	Median	39.5	16.0
LS Means treatment effect at V5 (placebo minus etofenamate)		22.1	
95 % confidence interval for the treatment effect		18.2; 26.0	
p (ANCOVA*)	Treatment	< 0.0001	

*ANCOVA – Analysis-of-covariance with the factors treatment group, center, and baseline VAS pain-on-movement as covariate, BL=Baseline, POM=pain-on-movement, VAS=Visual Analogue Scale, SD=Standard Deviation, FAS=Full Analysis Set, LS Means=Least square means, V=Visit

Sekundäre Endpunkte

- Veränderung des POM-Werts 48 h (V4), 96 h (V6) und 168 h (V7) nach Aufkleben des Pflasters im Vergleich zum Ausgangswert bei V1: Die Behandlungseffekte bzgl. Reduktion des POM-Werts im Vergleich zum Ausgangswerts waren nach 48 h (17.4 mm, 95%-KI: 13.5-21.3 mm), 96 h (23.0 mm, 95%-KI: 18.9-27.1 mm) und 168 h (19.1 mm, 95%-KI: 14.8-23.4) signifikant stärker ($p < 0.0001$) in der Etofenamat-Behandlungsgruppe als in der Placebo-Gruppe.
- Ankle pain-at-rest (PAR) bzw. Ruheschmerz nach 72 h (V5): Bei Studienbeginn waren die Ruheschmerzen bzw. PAR-Werte (gemessen auf einer 100 mm-VAS) der Etofenamat-Gruppe (32.6 mm, SD 17.2 mm) und der Placebo-Gruppe (30.7 mm, SD 16.6 mm) vergleichbar. Bei V5 lag der PAR-Wert in der Etofenamat-Gruppe bei 12.5 mm (SD 12.6 mm) und in der Placebo-Gruppe bei 17.9 mm (SD 15.0 mm). Der Behandlungseffekt (LS Means treatment effect) betrug 6.6 mm (95%-KI: 3.8-9.5 mm) und galt als statistisch signifikant (ANCOVA: $p < 0.0001$).
- AUC des POM-Werts von 0-48 h, 0-72 h, 0-96 h: Signifikante Veränderung der AUC_{over time} nach 48 h (V4), 72 h (V5) bzw. 96 h (V6) zwischen den Behandlungsgruppen ($p < 0.0001$).
- Knöchelschwellung (figure-of-eight-method) zu jedem Studienzeitpunkt (V2-V7) im Vergleich zum Ausgangswert bei V1: Die Knöchelschwellung im Vergleich zum Ausgangswert veränderte sich in der Etofenamat-Gruppe signifikant im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die durchschnittlichen Behandlungseffekte (LS Means difference) nach 72 bzw. 168 Stunden betrugen 3 mm (95%-KI: 1-4 mm; $p < 0.0030$) bzw. 4 mm (95%-KI: 2-6 mm, $p < 0.0003$).
- Global efficacy assessments nach 72 h (V5) und 168 h (V7): Die Patientinnen und Patienten beurteilten die globale Wirksamkeit der Behandlung anhand von zwei Fragen⁸ und einer 5-stufigen Beurteilung (0 = sehr gut, 1 = gut, 2 = mittelmäßig, 3 = schlecht und 4 = sehr). Zu allen Zeitpunkten (V5, V7) gab es signifikante Hinweise, dass das Etofenamat-Pflaster als wirksamer eingeschätzt wurde als das Placebo-Pflaster ($p < 0.0001$).

Zusätzliche Resultate

- Zeit bis zur bedeutsamen (-30% from baseline) bzw. optimalen (-50% from baseline) Reduktion der POM-Wert: Eine bedeutsame (-30%) bzw. optimale (-50%) Schmerzreduktion wurde nach einem Median von 47.5 h (95%-KI: 46.5-70.1 h) bzw. 71.5 h (95%-KI: 70.0-95.3 h) erreicht. Die entsprechenden Mediane in der Placebo-Gruppe lagen bei 128.1 h (95%-KI: 95.2-166.3 h) und 167.4 h (95%-KI: 167.0-167.8 h). Die Behandlungsunterschiede galten als statistisch signifikant ($p < 0.0001$).
- Ansprechrate (Anzahl Pat. mit 50% POM-Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert) nach 72 h (V5): Die Ansprechrate in der Etofenamat- bzw. Placebo-Gruppe lag nach 72 h (V5) bei 52.5% bzw. 7.7%. Die Rate in der Etofenamat-Gruppe war signifikant höher ($p < 0.0001$).

⁸ Considering all the ways this treatment has affected you since you started in the clinical trial, how well are you doing? / How do you rate this medication as a treatment for the pain of ankle sprain?

Sicherheit/Verträglichkeit

Während der gesamten Studie traten nur sehr wenige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf. Bei fünf Patienten und Patientinnen (Etofenamat: n=2, Placebo: n=3) trat je eine UAW auf, wobei sie als nicht schwerwiegend eingestuft wurden. Bei einem Patienten der Placebo-Gruppe trat ein Erythem an der Applikationsstelle auf. Bei allen anderen Patienten und Patientinnen äusserten sich während der gesamten Studie keine Anzeichen einer lokalen Reizung.

Lebensqualität

Der Effekt auf die Lebensqualität wurde nicht untersucht.

Studie 2 – DRO-200-III-20-1 – Dosierungsintervall 24 h vs. 12 h

Nicht publiziert. Randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of “Lixim 70 mg wirkstoffhaltiges Pflaster” (etofenamate 70 mg medicated plaster) applied once daily (every 24 hours) or twice daily (every 12 hours) vs. matching placebo in the short-term symptomatic treatment of local pain in acute uncomplicated ankle sprains in adults.

Design

Die DRO-200/III/20/1-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase III-Parallelgruppenstudie bei Patienten und Patientinnen mit akuter, unkomplizierter, einseitiger Knöchelverstauchung (Grad I) mit Beginn innerhalb der letzten 12 h vor Studieneinschluss. Ein Studieneinschlusskriterium war u.a. der Bewegungsschmerz bzw. ein Pain-on-movement (POM)-Wert des verletzten Sprunggelenks von >50 mm auf einer 100 mm-Visuellen Analogskala (VAS). Studienvisiten fanden beim Aufkleben des ersten Pflasters (V1, Ausgangswert) sowie 12 h (V2), 24 h (V3), 48 h (V4), 72 h (V5), 96 h (V6) und 7±1 Tage (V7) danach statt.

Ausgewählte Ausschlusskriterien

- *Patients with a disease affecting the same ankle, such as synovitis, rheumatoid arthritis, arthrosis.*
- *Patients suffering from symptoms of an infectious disease including swelling of any joint of the affected lower limb.*

Intervention

Die Studie umfasste 223 Patientinnen und Patienten (36.0±11.6 Jahre), welche zufällig entweder einer Behandlung mit einem 70 mg-Etofenamat-Pflaster zweimal täglich (n=80) bzw. einmal täglich (n=80) oder einem Placebo-Pflaster zweimal täglich (n=32) bzw. einmal täglich (n=31) zugewiesen wurden. Bei der zweimal täglichen Anwendung wurde das Pflaster alle 12 h erneuert, bei der einmal täglichen Anwendung alle 24 h. Die Behandlung wurden in jeder Gruppe während sieben aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Jede Patientin bzw. jeder Patient erhielt mindestens einmal ein Pflaster (full-analysis-set, n=223). Die Patientinnen und Patienten durften zu gewissen Zeiten zusätzlich 500 mg Paracetamol (1-2 Tabletten/Tag) als Notfallmedikament einnehmen.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Bewegungsschmerzes bzw. des POM-Werts 72 h nach Aufkleben des Pflasters (V5) im Vergleich zum Ausgangswert bei V1. Der POM-Wert wurde auf einer 100 mm-VAS erfasst (0 mm = kein Schmerz, 100 mm = extremer Schmerz). Die Reduktionen der POM-Werte nach 72 h (V5) im Vergleich zu den Ausgangswerten waren in beiden Etofenamat-Gruppen signifikant stärker als in den entsprechenden Placebo-Gruppen (siehe nachfolgende Tabelle). Im Durchschnitt (LS Means difference) betrug der Behandlungseffekt bei einmal täglicher Anwendung 19.1 mm (95%-KI: 14.0-24.2 mm) bzw. bei zweimal täglicher Anwendung 17.2 mm (95%-KI: 11.7-22.8 mm).

Table 11.4.1.1: Pain-on-movement at baseline and Visit 5 (FAS)

Pain-on-movement VAS (mm)		Once daily application		Twice daily application	
		Lixim (n=80)	Placebo (n=31)	Lixim (n=80)	Placebo (n=32)
Visit 1 (Baseline)	Mean	69.2	70.7	69.1	70.3
	SD	7.2	5.6	7.2	7.4
	Median	68.5	70.0	68.0	70.0
Visit 5 (72 h)	Mean	21.4	40.9	23.3	40.8
	SD	12.4	19.5	11.6	19.4
	Median	12.4	19.5	21.0	40.0
Change V5-Baseline	Mean	-47.8	-29.8	-45.8	-29.6
	SD	12.6	17.9	12.6	19.1
	Median	-46.5	-29.0	-47.5	-30.0
LS Mean difference	Estimate	-19.1		-17.2	
	95 % CI	-24.2; -14.0		-22.8; -11.7	
	p-value	<0.0001		<0.0001	

FAS – Full Analysis Set, n – Sample size, VAS – Visual Analogue Scale, SD – Standard deviation, CI – Confidence interval, Source:

Für die einmal tägliche Anwendung (alle 24 h) wurde *Non-inferiority* gegenüber der zweimal täglichen Anwendung (alle 12 h) gezeigt (siehe nachfolgende Tabelle).

Table 11.4.1.2: POM of the two Lixim treatments (FAS/PP)

POM VAS (mm)		Once daily application	Twice daily application
		Lixim (n=80)	Lixim (n=80)
Visit 1 (Baseline)	Mean	69.1	69.2
	SD	7.2	7.2
	Median	68.0	68.5
Visit 5	Mean	23.3	21.4
	SD	11.6	12.4
	Median	21.0	19.5
Absolute change POM from BL (V1) to V5 (mm)	Mean	-45.8	-47.8
	SD	12.6	12.6
	Median	-47.5	-46.5
LS Means treatment effect for change from baseline (mm) [Lixim once daily vs. Lixim twice daily]		-1.9*	
95 % CI interval for the treatment effect (mm)		-5.5; +1.6**	

Full Analysis Set, PP- Per protocol, n – Sample size, POM – Pain-on-movement, V – Visit, SD – Standard deviation, CI – Confidence interval, Source: Table 14.2.1.3

Sekundäre Endpunkte

- Veränderung des POM-Werts nach 24 h (V3), 48 h (V4), 96 h (V6) und 7±1 Tage (V7) nach Aufkleben des Pflasters im Vergleich zum Ausgangswert bei V1: Die Behandlungseffekte waren in beiden Etofenamat-Gruppen bei allen Besuchen signifikant stärker ($p < 0.0001$) im Vergleich zu den entsprechenden Placebo-Gruppen.
- Ankle pain-at-rest (PAR) nach 72 h (V5): Im Durchschnitt nahmen die PAR-Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten bei V1 in den Etofenamat-Gruppen stärker ab als in den Placebo-Gruppen. Die Reduktion bei einmal täglicher Anwendung war grenzwertig signifikant (1.7 mm; 95 %-KI: 0.2-3.7 mm; $p = 0.0768$). Die Reduktion der zweimal täglichen Anwendung war statistisch signifikant (3.3 mm, 95%-KI: 0.9-5.7 mm; $p = 0.0071$).
- AUC des POM-Werts von 0-24 h, 0-48 h, 0-72 h, 0-96 h: Signifikante Veränderung der AUC_{over time} nach 24 h (V3), 48 h (V4), 72 h (V5) und 96 h (V6) zwischen den Etofenamat-Gruppen und den entsprechenden Placebo-Gruppen ($p < 0.0001$).
- Knöchelschwellung (figure-of-eight-method) zu jedem Studienzeitpunkt (V2-V7) im Vergleich zum Ausgangswert bei V1: Bei Visite 5 (72 h) gab es einen signifikanten Unterschied zwischen der Etofenamat-Gruppe mit einmal täglicher Anwendung und der entsprechenden Placebo-Gruppe. In

der Gruppe mit zweimal täglicher Anwendung wurde kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur entsprechenden Placebo-Gruppe festgestellt.

- Global efficacy assessments nach 72 h (V5) und 7±1 Tage (V7): Die Patientinnen und Patienten beurteilten die globale Wirksamkeit der Behandlung anhand von zwei Fragen⁹ und einer 5-stufigen Beurteilung (0 = sehr gut, 1 = gut, 2 = mittelmäßig, 3 = schlecht und 4 = sehr). Zu allen Zeitpunkten gab es signifikante Hinweise, dass die Etofenamat-Pflaster in beiden Anwendungsfrequenzen (12 h, 24 h) als wirksamer eingeschätzt wurden als die jeweiligen Placebo-Pflaster ($p < 0.0001$).

Sicherheit/Verträglichkeit

Während der Studie wurden keine UAW registriert. Bei ≥85% der Patientinnen und Patienten (in allen vier Behandlungsgruppen) traten keine lokalen Reizungen auf. Ein minimales Erythem (kaum wahrnehmbar) wurde in einigen Fällen in allen vier Behandlungsgruppen dokumentiert. Der Anteil der Patienten und Patientinnen mit einem minimalen Erythem war in den Gruppen mit zweimal täglicher Anwendung etwas höher als in den Gruppen mit einmal täglicher Anwendung.

Lebensqualität

Der Effekt auf die Lebensqualität wurde nicht untersucht.

Studie 3 – DRO-200-I-20-1 – Dosierungsintervall 24 h vs. 12 h

Nicht publiziert. A multiple-dose, randomised, two-period, crossover-design study to determine the relative bioavailability of Lixim 70 mg wirkstoffhaltiges Pflaster after multiple doses applied once per day and twice per day.

Design

Es handelt sich um eine offene, randomisierte (Reihenfolge der Behandlungen), 2-periodige Cross-over-Phase I-Studie mit mehreren Dosierungen und mehrfachen, topischen Anwendungen getrennt durch eine Auswaschphase von mindestens 10 behandlungsfreien Tagen. Die Studie wurde an einem Zentrum durchgeführt.

Studienziel

Primäres Studienziel war die Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit von Etofenamat nach mehrfacher Anwendung des Pflasters im Abstand von 12 h bzw. 24 h. Die Bioverfügbarkeit von Etofenamat bei einmal täglicher Anwendung (alle 24 h) wurde mit der Bioverfügbarkeit bei zweimal täglicher Anwendung (alle 12 h) verglichen.

Intervention

Die Studie umfasste 24 Probandinnen und Probanden. Diese erhielten ein 70 mg Etofenamat-Pflaster entweder einmal täglich (alle 24 h, Testpflaster) oder zweimal täglich (alle 12 h, Referenzpflaster) jeweils über vier Tage. Die Pflaster wurden auf die Haut des Außenknöchels geklebt. Die Studientage 1 bis 3 dienten dem Aufbau des Steady States. Zwischen der letzten Pflasterentfernung der ersten Studienphase und dem ersten Pflaster der zweiten Studienphase lagen 10 behandlungsfreie Tage (Auswaschphase). Die Reihenfolge (Test-/Referenzpflaster) erfolgte zufällig.

Die Blutentnahmen zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit erfolgten über 24 h nach der ersten Applikation des Testpflasters (Studientag 1, 1. Testpflaster und 1. und 2. Referenzpflaster) und über 24 h nach Erreichen des Steady-States (Studientag 4, 4. Testpflaster und 7. und 8. Referenzpflaster). Außerdem wurden Proben an den Studientagen 1 und 2 in der Zeitspanne von 12 h nach dem Auftragen bis zur nächsten Anwendung entnommen. Die Blutentnahme erfolgte folglich über insgesamt 96 h. Die klinische Prüfung wurde als Cross-over-Untersuchung mit intraindividuellem Vergleich durchgeführt.

⁹ Considering all the ways this treatment has affected you since you started in the clinical trial, how well are you doing? / How do you rate this medication as a treatment for the pain of ankle sprain?

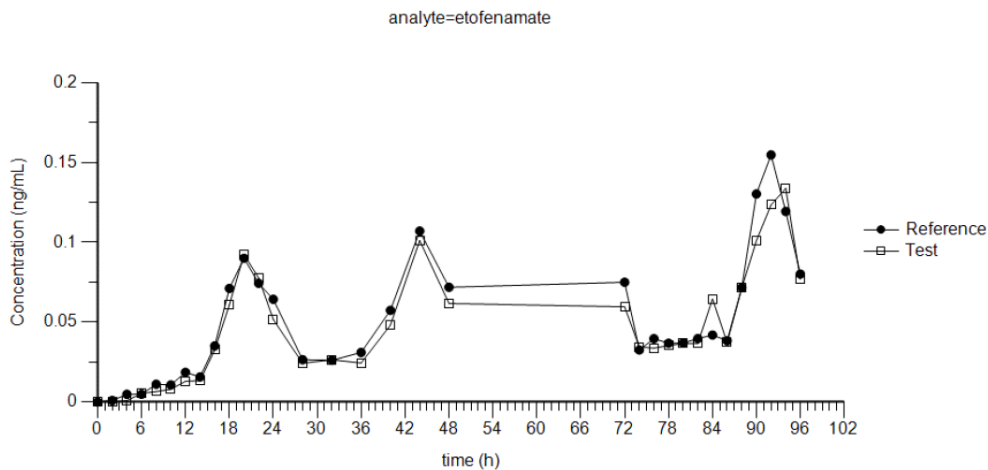
Jede Versuchsperson diente als ihre eigene Kontrolle. Dies ermöglichte einen Vergleich zwischen den Applikationsfrequenzen innerhalb jeder Versuchsperson.

Analytische Methode

Etofenamat und Flufenaminsäure wurden mit Hilfe einer validierten LC-MS/MS-Methode in Plasma-proben quantifiziert; das LLOQ für Etofenamat bzw. Flufenaminsäure betrug 0.0100 ng/mL bzw. 0.0500 ng/mL.

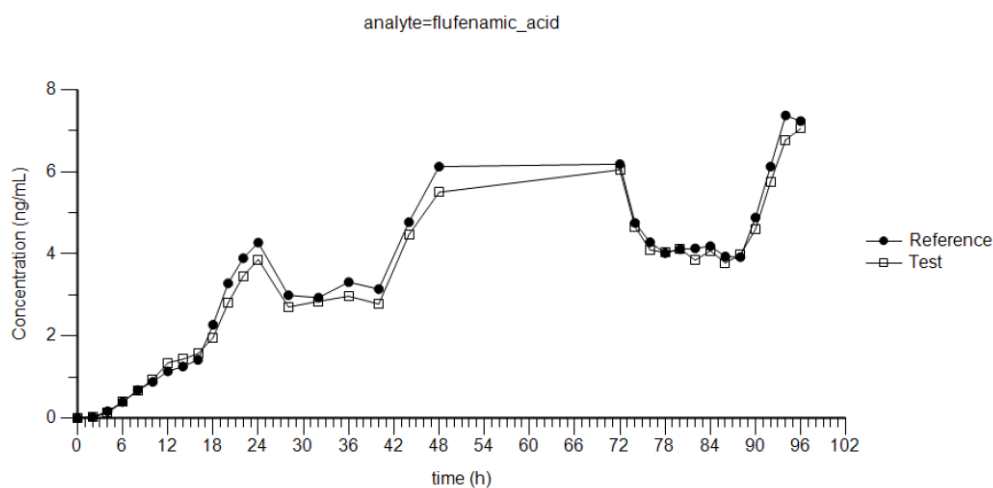
Resultate

Mittlere Plasmakonzentration von Etofenamat vs. Zeit-Kurve bei einmal täglicher Anwendung (Test) und zweimal täglicher Anwendung (Referenz) über vier Tage.



Mean plasma concentration vs. time curves of etofenamate after multiple dose application of Lixim 70 mg once daily (Test) and Lixim 70 mg twice daily (Reference) over 4 consecutive days to 21 subjects (280 mg etofenamate per Test treatment and 560 mg etofenamate per Reference treatment)

Mittlere Plasmakonzentration von Flufenaminsäure vs. Zeit-Kurve bei einmal täglicher Anwendung (Test) und zweimal täglicher Anwendung (Referenz) über 4 Tage.



Mean plasma concentration vs. time curves of flufenamic acid after multiple dose application of Lixim 70 mg once daily (Test) and Lixim 70 mg twice daily (Reference) over 4 consecutive days to 21 subjects (280 mg etofenamate per Test treatment and 560 mg etofenamate per Reference treatment)

Die Kurven der mittleren Plasmakonzentrationen von Etofenamat bzw. Flufenaminsäure über die Zeit nach mehrfacher Anwendung über vier Tage sind bei einmal täglicher und zweimal täglicher Anwendung des Pflasters sehr ähnlich.

Die maximale Exposition, ermittelt durch die geometrischen Mittelwerte der C_{max} -Werte für das Intervall 72-96 h nach der ersten Anwendung, war für Testpflaster und Referenzpflaster nahezu identisch (Etofenamat: 0.133 ng/mL für Test und 0.132 ng/mL; Flufenaminsäure: 6.56 ng/mL für Test und 6.69 ng/mL für die Referenz).

Die Gesamtexposition während des Intervalls 72-96 h (AUC_{72-96h}) betrug für Etofenamat 1.29 h*ng/mL für das Testpflaster und 1.22 h*ng/mL für das Referenzpflaster. Für Flufenaminsäure betragen die AUC_{72-96h} 102 h*ng/mL für das Testpflaster und 103 h*ng/mL für das Referenzpflaster. Die Gesamtexposition war damit für beide Anwendungsfrequenzen und beide Analyte nahezu identisch.

Nach 12 h bzw. 24 h betrug der Restgehalt von Etofenamat im Pflaster >80% des Ausgangswerts. Umgekehrt wurden während 12 h bzw. 24 h <20% des Etofenamats durch die Haut resorbiert (18.3% bei einmal täglicher Anwendung, 13.1% bei zweimal täglicher Anwendung).

Sicherheit/Verträglichkeit

Bei 11 Probanden traten 12 UAW auf (Test: n=6, Referenz: n=6). Die am häufigsten berichteten UAW waren Kopfschmerzen gefolgt von Nasopharyngitis. Keine der gemeldeten Nebenwirkungen wurde als mit dem Studienmedikament zusammenhängend eingestuft.

Zusammenfassung Sicherheit/Verträglichkeit

Etofenamat ist ein altbekannter Wirkstoff mit bekanntem Sicherheitsprofil bei topischer Anwendung. Unter LIXIM PATCH treten gemäss Fachinformation gelegentlich lokale Hautreaktionen (Hautrötung, Pruritus, brennendes Gefühl, Schwellung der Haut) auf. Selten können lokale allergische Reaktionen (Kontaktdermatitis) auftreten. Aufgrund der Art der Anwendung und der geringen systemischen Absorption ist eine Überdosierung unwahrscheinlich.

Medizinische Leitlinien zur Behandlung von Distorsion des oberen Sprunggelenks (OSG)

Schweiz: Swiss Medical Forum¹⁰/OSG Distorsionen¹¹

Bei allen Schweregraden

- „RICE“ (Rest, Ice, Compression, Elevation). Bei Hämatom Ruhigstellung in den ersten Tagen (2–7 Tage bei leichtem bis mittelschwerem, 7–10 Tage bei schwerem Trauma). Hinweis: Der Kompressionsverband mit elastischer Binde sollte in den ersten Tagen auch nachts getragen werden. Die OSG-Orthese muss nachts nicht getragen werden, da sie als Aktivbandage während der Aktivität unterstützt. Falls es Patienten aber als angenehm empfinden, da nachts oft unkontrollierte Bewegungen stattfinden, können sie die Orthese auch nachts tragen.
- NSAR: Per os oder lokal zur Abschwellung und Schmerzlinderung in den ersten Tagen. Kein ASS wegen erhöhter Einblutungsgefahr.

Grad I-II

- Funktionelle Nachbehandlung in OSG-Orthese mit seitlicher Stabilisation für 4–6 Wochen ist effektiver als Immobilisation.
- OSG-Orthesen (Beispiele): Malleo Sprint, DeRoyal, BOA
- In Orthese Belastung nach Massgaben der Beschwerden.

Grad III

Kurzzeitige komplette Ruhigstellung kann vorteilhaft sein (max. 10 Tage), im Anschluss wird in einer gängigen Orthese funktionell nachbehandelt für insgesamt 6 Wochen. Thromboseprophylaxe nur bei St. n. TVT oder Gerinnungsstörung.

Europa: AWMF-Nr. 012-022, Frische Außenbandruptur am Oberen Sprunggelenk (OSG), 2017

¹⁰ Swiss Med Forum 2008;08(11):214-216 / Swiss Medical Forum 2016; 16(29):436-442.

¹¹ <https://www.medix.ch/wissen/guidelines/osg-distorsion/>, abgerufen am 08.06.2023

- Klinische Erstversorgung: Ruhigstellung in einer Schiene, Kühlung, Hochlagern bis zur definitiven klinischen und radiologischen Diagnosestellung. Steriler Wundverband bei offener Verletzung.
- Nicht-operative Therapie: Die frühfunktionelle nicht-operative Therapie ist Standard bei akuter fibularer Bandruptur. Die funktionelle Therapie in einer supinationshemmenden Orthese mit frühzeitiger Physiotherapie ist der Gipsimmobilisation deutlich überlegen.
- Frühfunktionelle Therapie: Orthesenbehandlung für mindestens 5 Wochen mit Mobilisation unter Vollbelastung. Bei zu starker Schwellung zum Anlegen einer Orthese (Gefahr des Fensterödems und der Lockerung nach Abschwellen): bis zur Abschwellung kurzzeitige (2-4 Tage) Ruhigstellung z. B. mittels gespaltenem Unterschenkelgips unter Entlastung an Unterarmgehstützen mit medikamentöser Thromboembolieprophylaxe. Je nach initialer Schwellung ist eine Castruhigstellung für bis zu 10 Tage günstig für eine schnellere Rekonvaleszenz.
- Medikamentöse Therapie: Symptomatische Therapie bei Schmerzen mit/ohne Schwellung.
 - Schmerzreduzierende und abschwellende lokale oder systemische Medikation (Antiphlogistika, peripher wirksame Analgetika).
 - Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin bzw. Fondaparinux für die Zeit der Immobilisierung im Hartverband und bis zur Belastung der betroffenen Extremität von > 20 kp.
- Physikalische Therapie: Initial Hochlagerung, Kryotherapie, elastische Wickelung

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Head-to-Head Daten mit anderen topischen NSAR-haltigen Präparaten liegen für LIXIM PATCH nicht vor. Vergleiche können daher nur indirekt gemacht werden. Mehrere Studien (Ascherl *et al.*¹², Diebschlag *et al.*¹³, Billigmann *et al.*) untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von topischem Etofenamat-Gel 5% im Vergleich zu Placebo (siehe nachfolgende Tabelle).

Table 13: Comparative results for percentage reduction in POM from baseline using various scoring systems for active (and placebo) arms in studies of etofenamate 5% gel in the treatment of acute ankle sprain

	DRO-ETO	Ascherl (1982)	Diebschlag (1990)	Billigmann (1992)
Timepoint	Percentage POM Reduction (placebo)			
- 48 hr	40 (17)		-	
- 72 hr	53 (26)		38 (26)	
- 96 hr	65 (35)		-	33 (17)
- 168 hr	85 (60)	53 (41)	57 (41)	50 (33)

DRO-ETO Etofenamate 70mg medicated plaster applied 12-hourly (b.i.d.); data from meta-analysis of Studies DRO-200/III/15/1 and DRO-200/II/14/1.

Ascherl et al (1982)³⁰: Etofenamate 5% gel 3 g t.i.d. vs placebo

Diebschlag et al (1990)³¹: Etofenamate 5% gel 3 g t.i.d. vs placebo

Billigmann & Pelster (1992)³²: Etofenamate 5% gel vs placebo

Wie aus der Tabelle hervor geht, scheint ein Etofenamat-Pflaster (DRO-ETO) dem 5%-Etofenamat-Gel bzgl. der prozentualen POM-Reduktion im Vergleich zu Placebo überlegen zu sein. Allerdings ist die Teilnehmerzahl in den Vergleichsstudien kleiner und die Studien sind bereits über 30 Jahre alt. Das Ergebnis einer Meta-Analyse (gemäss Clinical Overview) der Studien DRO-200/II/14/1 und DRO-200/III/15/1 ergab nach 72 h (V5) einen kombinierten, durchschnittlichen Behandlungseffekt (POM auf

¹² Fortschr Med. 1982 Oct 7;100(37):1729-34.

¹³ J Clin Pharmacol. 1990 Jan;30(1):82-9.

einer 100 mm-VAS) von 21.7 mm (Cochrane 95%-KI: 18.20-25.28 mm). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen einer ähnlich designten Studie¹⁴ mit Diclofenac diethylamine 2.32% Gel. In der Diclofenac-Studie wurden durchschnittliche Behandlungseffekte (POM auf einer 100 mm-VAS) von rund 14 mm (nach 48 h) und 23.5 mm (nach 96 h) festgestellt.

Predel et al. (2021)¹⁵ berechnete für das Etofenamat-Pflaster mit 70 mg Wirkstoff ein NNT-Wert von 2.2. Dieser Wert ähnelt gemäss den Studienautoren den NNT-Werten für die besten verfügbaren topischen NSAR-Formulierungen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In den klinischen Studien konnte mit dem 70 mg-Etofenamat-Pflaster gegenüber Placebo eine signifikante und klinisch relevante Reduktion des Bewegungsschmerzes gezeigt werden. Die Schmerzreduktion trat in der Etofenamat-Gruppe signifikant früher auf als in der Placebo-Gruppe. In den Studien zu LIXIM Patch wurden Patienten mit (Vor-)Erkrankungen oder rezidivierenden Distorsionen ausgeschlossen. Die einmal tägliche Anwendung war nicht weniger wirksam als die zweimal tägliche Anwendung und resultierte in einer vergleichbaren systemischen Verfügbarkeit von Etofenamat. Das Pflaster wurde gut vertragen und wies eine gute Adhäsion auf. Head-to-Head-Daten mit anderen topischen NSAR-haltigen Präparaten liegen für LIXIM PATCH nicht vor.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit bei bis auf die Sprunggelenksdistorsion gesunden, erwachsenen Patienten als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung

Die neue, genehmigte Dosierungsempfehlung bei Erwachsenen lautet: Ein Pflaster alle 24 h unter leichtem Druck auf die schmerzende Stelle aufkleben. Pro verletzte Stelle soll nur ein Pflaster verwendet werden.

Dosisstärke

LIXIM PATCH enthält 70 mg Etofenamat bei einer Fläche von 140 cm². Dies entspricht der Dosisstärke von 5%-igen Etofenamat-Gels wie sie in RHEUMALIX und TRAUMALIX enthalten sind. Von RHEUMALIX und TRAUMALIX sind zusätzlich 10%-ige Präparate mit dem Namenszusatz «Forte» im Handel.

Packungsgrösse

Die Therapiedauer richtet sich gemäss Fachinformation primär nach der Symptomschwere, sollte aber auf sieben Tage beschränkt werden gemäss der untersuchten Therapiedauer in den klinischen Studien. Der primäre Endpunkt wurde nach 72 h untersucht. Die beantragte Packung enthält sieben Pflaster und ist für eine Therapiedauer von sieben Tagen (bei einem betroffenen Gelenk) geeignet. Im Vergleich: In Finnland wird von LIXIM PATCH eine Packungsgrösse mit fünf Pflastern angeboten.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

- Der Nutzen des Präparates wurde bereits bei der Erstzulassung hinreichend belegt. Mit den jetzt eingereichten Daten konnte hinreichend belegt werden, dass ein nur einmal täglicher Pflasterwechsel keine relevanten Wirksamkeitsnachteile gegenüber einem zweimal täglichen Wechsel aufweist. Von Seiten der Sicherheit ergeben sich ebenfalls keine Hinweise auf höhere Risiken für

¹⁴ Med Sci Sports Exerc. 2012 Sep;44(9):1629-36.

¹⁵ Orthop J Sports Med. 2021 Aug 12;9(8):23259671211032591

den Patienten bei nur einmal täglichem Pflasterwechsel. Auch bezüglich lokaler Verträglichkeit scheint es keinen relevanten Unterschied zu machen, ob dasselbe Pflaster für 24 Stunden an der Applikationsstelle verbleibt oder nach 12 Stunden durch ein neues Pflaster ersetzt wird. Schliesslich konnte auch eine adäquate Haftung des Pflasters nach 24 Stunden belegt werden. Die bei der Erstbegutachtung des NDE-Gesuches bestehenden Bedenken (Sicherheitsbedenken wegen hohem Etofenamat-Restgehalt im Pflaster) konnten durch die Antworten der Firma ausreichend behoben werden. Damit kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die neu beantragte Dosierungsempfehlung, d.h. den nur einmal täglichen Pflasterwechsel, als positiv beurteilt werden.

EMA

- Benefit-Risk-Assessment bei Erstzulassung am 05. Juni 2019: Based on the review of the data on quality, safety and efficacy, the RMS considers that the benefit-risk-balance for etofenamate 70 mg medicated plaster is positive.
- *Gemäss Angaben von Swissmedic wurde die Zulassung der neuen Dosierung in der EU im Dezember 2021 beantragt. Sie erfolgt über ein dezentralisiertes Verfahren mit Deutschland als verfahrensführendes Land.*

Beurteilung durch ausländische Institute

Nutzenbewertungen des Etofenamat-Pflasters durch ausländische Institute liegen nicht vor.

Medizinischer Bedarf

OSG-Distorsionen sind die häufigsten Verletzungen in der Sportorthopädie¹⁶. Topische NSAR-Präparate zur Behandlung von Distorsionen des Sprunggelenks werden in den medizinischen Leitlinien erwähnt. Durch die gezielte Wirkstoffabgabe an der schmerzenden Stelle wird im Vergleich zur oralen NSAR-Einnahme die systemische Belastung minimiert. Aktuell stehen in der Schweiz zahlreiche, halb-feste NSAR- bzw. Etofenamat-Präparate zur topischen Anwendung zur Verfügung, die eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo gezeigt haben. Einige davon befinden sich in der SL – diese sind auch bei Erkrankungen (z.B. rheumatischen Beschwerden des Bewegungsapparates, Arthrose, Entzündungen) einsetzbar. FLECTOPARIN TISSUGEL ist das einzige, gelistete, NSAR-haltige Pflaster. Es handelt sich um ein Kombinationspräparat mit Diclofenac und Heparin.

Die meisten topischen NSAR-Präparate werden mehrmals täglich appliziert, während LIXIM PATCH nur einmal täglich angewendet werden muss. Die einmal tägliche Anwendung mit kontinuierlicher und konstanter Wirkstoffabgabe kann einen Vorteil gegenüber den anderen gelisteten Etofenamat-haltigen Präparaten darstellen (Förderung der Compliance, kontrollierte Dosis).

Zusammenfassend besteht für LIXIM PATCH eine Einsatzmöglichkeit in der Unfallmedizin, wobei der medizinische Bedarf, in Anbetracht der vorhandenen Therapiealternativen, als gering eingestuft wird.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderliche Dosisstärke und Packungsgrösse sind vorhanden.

Nach Anhören der zuständigen Kommissionen und unter Berücksichtigung der Grundsätze nach den Artikeln 32 Absatz 1 und 43 Absatz 6, KVG, erstellt das BAG eine Liste der pharmazeutischen Spezialitäten und konfektionierten Arzneimittel mit Preisen (Spezialitätenliste).

Art. 32 Abs. 1, KVG, besagt, dass die Leistungen nach den Artikeln 25 – 31, KVG wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich sein müssen. Die Wirksamkeit muss nach wissenschaftlichen Methoden nachgewiesen sein.

Die Art. 25 – 31, KVG umschreiben die allgemeinen Leistungen bei Krankheit, Prävention von Krankheiten, die gleichen Leistungen bei Unfällen wie bei Krankheit, Geburtsgebrechen und Mutterschaft. Nach Art. 28, KVG sind bei Unfällen die gleichen Leistungen zu übernehmen wie bei Krankheit.

¹⁶ Forum Med Suisse 2008;8(11):214–216.

LIXIM Patch wird - aufgrund der Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studien - bei Krankheit nicht vergütet.

Die Leistungen bei Unfällen werden in Art. 28 KVG nicht explizit genannt, sondern in Form einer allgemeinen Verweisung auf die Leistungen bei Krankheit umschrieben. Die OKP hat – sofern sie dafür aufkommen muss (Art. 1a Abs. 2 Bst. b KVG) – bei Unfall die gleichen Leistungen wie bei Krankheit zu erbringen. Die systematische Auslegung des Verweises in Art. 28 KVG auf die Leistungen bei Krankheit ergaben, dass der Gesetzgeber im Interesse der Lesbarkeit des Gesetzes (Vermeidung von Doppelnennungen) auf die Nennung des Unfalls verzichtet hat.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für LIXIM PATCH 70 mg 7 Stk:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung *	TTK [Fr.]
EFFIGEL (Diclofenac)	60g / 1%	2.03	3-4 x täglich 0.7g	0.08289
			TQV-Niveau	0.08289
			TQV-Preis (FAP)	0.58

* Dosierung: Je nach Grösse der zu behandelnden schmerzhaften Stelle werden 2–4 g EFFIGEL (ausreichend zur Behandlung einer Fläche von etwa 400–800 cm²) 3- bis 4-mal täglich auf die betroffene Körperpartie aufgetragen. Für eine Fläche von 140 cm², welche der Fläche von LIXIM PATCH entspricht, sind 0.7 g Gel ausreichend.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 16. März 2023, Preis aus einem Referenzland (Finnland; es handelt sich um einen nicht vergüteten Preis für eine Packung mit 5 Pflastern) und einem Wechselkurs zu Fr. 1.01/Euro. Nach linearer Hochrechnung für eine Packung mit 7 Pflastern resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
LIXIM PATCH, 70 mg, 7 Stk	Fr. 25.76

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
LIXIM PATCH, 70 mg, 7 Stk	Fr. 13.17	Fr. 24.30

- mit einer Limitierung:
„LIXIM PATCH wird vergütet zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von akuten, unkomplizierten Distorsionen des Sprunggelenks bei Erwachsenen. Pro Unfallereignis wird eine Packung vergütet.“
- ohne Auflagen,