



(20555) TRAUMAPLANT, Biomed AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2016

1 Zulassung Swissmedic

TRAUMAPLANT wurde von Swissmedic per 18. August 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

„Traumaplant Salbe ist ein Salbenpräparat auf pflanzlicher Basis. Der enthaltene Extrakt aus Beinwellkraut (Symphytum) wird traditionsgemäss bei Prellungen und Verstauchungen (Sport- und Unfallverletzungen), Gelenk- und Muskelschmerz verwendet und ist abschwellend und schmerzlindernd. Traumaplant Salbe unterstützt die Wundheilung bei Bagatellverletzungen. Traumaplant Salbe ist angezeigt zur Behandlung von stumpfen (d.h. unblutigen) Verletzungen mit Schmerzen und Entzündungen der Gelenke und Muskeln, von Verstauchungen, Quetschungen und Prellungen sowie bei Schürfwunden oder anderen oberflächlichen, unblutigen Hautverletzungen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Es liegen Studien (Studien 1 und 2) zur schmerzstillenden und antiödematösen Wirksamkeit von TRAUMAPLANT vor, die bezüglich der Schmerzreduktion unter aktiver Bewegung im Vergleich zum Ausgangswert als auch bezüglich der Ansprechrate an Tag 3 oder 4 signifikante Unterschiede zwischen Verum (TRAUMAPLANT, Salbe mit 10 % Flüssigextrakt) und Kontrolle (Referenzpräparat mit 1 % Flüssigextrakt) zeigen. Eine Subgruppenanalyse (Studie 3) von Daten aus der einen Studie zeigt, dass in Bezug auf die Schmerzreduktion unter aktiver Bewegung kein Unterschied besteht zwischen Patienten, die Muskelschmerzen aufgrund chronischer Überlastung haben, und Patienten mit Muskelschmerzen nach stumpfen Traumen. Die Daten zur schmerzstillenden als auch zur antiödematösen Wirkung (Studie 1 und 2) zeigen allerdings, dass 14 Tage nach dem Trauma oder der Torsion kein Unterschied besteht, ob die Patienten mit der hochprozentigen TRAUMAPLANT Salbe oder dem niedrigprozentigen Referenzpräparat behandelt wurden. Die Autoren der Publikationen führen diesen Umstand auf die Selbstheilungstendenz bei der vorliegenden Symptomatik zurück.

Studie 1 - Kucera M, Barna M, Horacek O, Kovarikova J, Kucera A; Efficacy and safety of topically applied Symphytum herb extract cream in the treatment of ankle distortion: Results of a randomized controlled clinical double blind study. Wien Med Wochenschr 2004 Nov;154(21-22):498-507

In dieser kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudie an 203 Patienten mit akuter Sprunggelenksdistorsion (125 Männer und 78 Frauen im Alter zwischen 18 und 50 Jahren) wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Wallwurz-Salbe (10 % Flüssigextrakt aus dem Kraut entsprechend der Traumaplant Salbe) im Vergleich zu einem niedrig dosierten Referenzpräparat (1% Flüssigextrakt) untersucht. Dreimal täglich wurden 2 bis 3 g Salbe (Strang von 6 bis 9 cm) aufgetragen und einmassiert. Der Verum-Gruppe wurden 104 Patienten und der Kontroll-Gruppe 99 Patienten zugeteilt. 201 Patienten konnten evaluiert werden. Zwei primäre Endpunkte bezüglich des Schmerzes unter akti-

ver Bewegung wurden erfasst: die Schmerzreduktion an Tag 3 oder 4 (T3/T4) im Vergleich zum Ausgangswert beurteilt durch die Patienten mittels einer visuellen Analogskala (VAS) und die Ansprechrate definiert als Schmerzreduktion auf der VAS-10 von mindestens 16 mm an T3/T4.

Schmerzreduktion bei aktiver Bewegung auf VAS-10 in mm:

Arztbesuch an Tag	Verum (n=104)	Kontrolle (n=99)	p-Wert (t-Test)
T0 (Ausgangswert)	63.2 ± 16.4	65.3 ± 15.8	
T3/T4 (Δ zu Ausgangswert)	31.0 ± 17.0	19.3 ± 14.0	2.2x10 ⁻⁷
T7 (Δ zu Ausgangswert)	50.6 ± 18.0	40.2 ± 18.5	7.6x10 ⁻⁵
T14 (Δ zu Ausgangswert)	60.2 ± 16.9	54.7 ± 18.6	0.03 (nicht signifikant)

Ansprechrate entsprechend einer Schmerzreduktion auf VAS-10 von mindestens 16 mm an T3/T4:

	Responder an T3/T4	Non-Responder an T3/T4
Verum (n=104)	90 (86.5 %)	14 (13.5 %)
Kontrolle (n=99)	59 (59.6 %)	40 (40.4 %)

Der eingesetzte t-Test setzt eine Normalverteilung voraus, was vorliegend nicht unbedingt vorausgesetzt werden kann. Die Autoren der Publikation schreiben denn auch, dass für den Fall, dass die Bedingung der Normalverteilung nicht erfüllt ist, sie zusätzlich einen (nichtparametrischen) Mann-Whitney-U-test durchführen würden. Ob und wie gegebenenfalls auf Normalverteilung geprüft wurde, kann der Publikation nicht entnommen werden.

Als sekundäre Endpunkte wurden Daten zum Ruheschmerz, zur Verminderung der funktionalen Einschränkung durch die Gelenkstorsion, zur Verminderung der Schwellung und zur Dauer bis zum Eintritt der Wirksamkeit erhoben und eine allgemeine Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit durch den Prüfarzt erfasst. Bei den oben abgebildeten Daten zu den primären Endpunkten und bei verschiedenen sekundären Endpunkten fällt auf, dass Unterschiede zwischen Verum und Kontrolle hauptsächlich an T3/T4 und zum Teil an T7 feststellbar waren – jedoch nicht mehr zum Zeitpunkt T14.

Studie 2 - Kucera M, Barna M, Horacek O, Kalal J; Symphytum-Herbaextraktcreme gegen Myalgien: eine Doppelblindstudie; Therapiewoche 2005, Ausgabe 09, S. 243-248

In dieser kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudie an 218 Patienten mit Myalgien im Bereich des oberen und unteren Rückens (Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren) wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Wallwurz-Salbe (10 % Flüssigextrakt aus dem Kraut entsprechend der Traumaplant Salbe) im Vergleich zu einem niedrig dosierten Referenzpräparat (1% Flüssigextrakt) untersucht. Dreimal täglich wurden 2 bis 3 g Salbe (Strang von ca. 10 cm) aufgetragen und einmassiert. Der Verum-Gruppe wurden 106 Patienten und der Kontroll-Gruppe 112 Patienten zugeteilt. 215 von 218 Patienten (2 Abbrüche in der Verum-Gruppe, 1 Abbruch in der Kontroll-Gruppe) wurden evaluiert. Ein primärer Endpunkt wurde erfasst: die Schmerzreduktion unter aktiver Bewegung an Tag 4 oder Tag 5 gemessen in mm auf der VAS-10 im Vergleich zum Ausgangswert.

Schmerzreduktion bei aktiver Bewegung auf VAS-10 in mm:

Arztbesuch an Tag	Verum (n=106)	Kontrolle (n=112)	p-Wert
T0 (Ausgangswert)	57.3 ± 26.6	62.7 ± 27.7	0.1 (t-Test, nicht signifikant)
T4/T5 (Δ zu Ausgangswert)	36.5 ± 1.5	13.5 ± 1.5	Vergleich zwischen Gruppen << 10 ⁻⁵
T8-T10 (Δ zu Ausgangswert)	53.6 ± 1.6	32.1 ± 1.5	Vergleich zum Ausgangswert: 1x10 ⁻⁶ Vergleich zwischen Gruppen <5x10 ⁻⁹
T14 (Δ zu Ausgangswert)	60.2 ± 16.9	54.7 ± 18.6	0.03 (nicht signifikant)

Die statistischen Auswertungen sind in der Publikation unklar wiedergegeben, so dass vorliegend nur ein Teil dieser Daten aufgeführt wird. Als sekundäre Endpunkte wurden Ruheschmerz, Schmerz bei Palpation, funktionelle Behinderung, Zeit bis zum Einsetzen des Effektes und die durch den Prüfarzt

beurteilte globale Wirksamkeit je am Tag 4 oder 5 und an einem der Tagen 8 bis 10 erfasst. Die Messresultate wurden mit unterschiedlichen statistischen Tests ausgewertet (t-Test, Kovarianzanalyse, Fisher's Exact Test). Auch diese Auswertungen sind lückenhaft und unklar dargestellt, so dass nicht weiter auf diese Daten eingegangen wird.

Studie 3 - Kucera M, Hladikova M; Topischer Beinwellextrakt: Studie bestätigt rasche Wirksamkeit bei Myalgien durch Überbelastung oder akute stumpfe Traumen; Journal für Pharmakologie und Therapie; 4/2012, S. 112-117

Mit dieser Subgruppenanalyse der Studie 2 sollte eruiert werden, ob es unter topischer Beinwelltherapie Unterschiede gibt im Ansprechen bei Patienten, die Muskelschmerzen aufgrund chronischer Überbelastung, und bei Patienten, die Muskelschmerzen aufgrund stumpfer Traumen haben. Die Aufteilung in diese zwei Kohorten ergibt folgende Patientenzahlen:

	Chronische Überbelastung	Stumpfe Traumen
Verum	56	47
Kontrolle	79	28
Gesamt	135	75

Die Analyse der Schmerzreduktion unter Bewegung (primärer Endpunkt) gemessen in mm auf VAS an Tag 4 oder Tag 5 im Vergleich zum Ausgangswert ergab folgendes Bild:

	Muskelschmerzen durch chronische Überbelastung			Muskelschmerzen durch stumpfe Traumen		
	Ausgangswert	Δ Reduktion T4/T5	p-Wert t-Test	Ausgangswert	Reduktion mm VAS T4/T5	p-Wert t-Test
Verum	53.4±27.8	27.8-39.1	2x10 ⁻⁵	61.2±24.8	32.1-43.6	1x10 ⁻⁵
Kontrolle	57.7±29.1	7.4-15.6		75.4±20.9	16.4-25.4	

Der schmerzlindernde Effekt in den beiden Subgruppen dürfte dem Effekt, der in der gesamten Gruppe gemessen wurde, entsprechen. Ein Hinweis darauf geben die mit dem t-Test berechneten p-Werte, die in der gleichen Größenordnung liegen. Während in der Studie 2 Unterschiede zum Ausgangswert gemessen wurden, wurden in der Subgruppenanalyse die absoluten Werte respektive die Höhe der Werte aufgeführt sind, die an Tag 4 oder 5 gemessen wurden, so dass die Messwerte der Studie 2 und die Messwerte der Subgruppenanalyse nicht vergleichbar sind. Die Messwerte, die in der Subgruppenanalyse herangezogen wurden, weisen eine grosse Streuung auf, die wahrscheinlich auf die relativ tiefen Fallzahlen zurückzuführen sind. Bei solch tiefen Fallzahlen stellt sich die Frage, ob die Voraussetzungen der jeweiligen statistischen Tests erfüllt waren. Bei der Subgruppenanalyse bezüglich der sekundären Endpunkte wurden die statistischen Methoden von Fall zu Fall ausgewählt. Aufgrund dieser Inkonsistenz wird vorliegend nicht auf die damit erhaltenen Resultate eingegangen.

Monographien zu Wallwurzextrakten

Die Kommission E nennt bei **Symphyti herba** respektive **Symphyti folium** für die äusserliche Anwendung "Prellungen, Zerrungen und Verstauchungen". Die Wirkung wird mit "entzündungshemmend" bezeichnet. Für **Symphyti radix** gibt es Beurteilungen der Kommission E, der HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products der EMA) und der ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). Die Kommission E nennt für die äusserliche Anwendung "Prellungen, Zerrungen und Verstauchungen". Die Wirkung wird mit "entzündungshemmend" und "Förderung der Kallus-Bildung" bezeichnet. Die ESCOP nennt folgende Anwendung: Äusserlich bei Schwellungen und Schmerzen von Gelenken und Muskeln; Ausserdem bei Arthrose der Gelenke, akuten Rückenschmerzen, Muskelzerrungen, Prellungen und Verstauchungen, schmerzhaftem Reizzustand der Sehnenansätze, Sehnencheidenentzündung und Schultergelenkentzündung. **Symphyti radix** wurde vom HMPC als traditionelles pflanzliches Arzneimittel eingestuft.

Sicherheit/Verträglichkeit

Bei äusserlicher Anwendung von Beinwell sind abgesehen von allergischen Reaktionen kaum Nebenwirkungen bekannt. Zur Verträglichkeit von TRAUMAPLANT wurden in den Studien 1 und 2 und in den zwei nachfolgend beschriebenen Studien 4 und 5 Daten erhoben. Weder in den Studien 1 und 2 noch

in den Studien 4 und 5, in denen TRAUMAPLANT auf Schürfwunden aufgetragen wurde, gab es Auffälligkeiten. Die Resultate aus den Studien 4 und 5 zeigen eine gute Verträglichkeit von TRAUMAPLANT auch bei offener Haut.

Studie 4 - Barna M, Kucera A, Hladíková M, Kucera M; Wound healing effects of a Symphytum herb extract cream (Symphytum x uplandicum NYMAN:): results of a randomized, controlled double-blind study; Wien Med Wochenschr. 2007;157(21-22):569-74

In dieser kontrollierten, randomisierten, Phase-IV Doppelblindstudie an 278 Patienten in zwei Zentren wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der TRAUMAPLANT Salbe (10 % Beinwellextrakt, Verum) mit einem niedrig dosierten Referenzpräparat (1 % Beinwellextrakt, Kontrolle) verglichen. Die Patienten hatten frische, weniger als 24 Stunden alte Schürfwunden an den Extremitäten. 64 der 278 Patienten waren ≤ 20 Jahre alt. Eine dicke Schicht Salbe (Verum oder Kontrolle) wurde einmal täglich auf die Schürfwunde aufgetragen, so dass rundum ungefähr auch 1 cm gesunde Haut abgedeckt war. Die Salbe wurde mit einem sterilen Wundverband abgedeckt. Die Beurteilung des Heilungsprozesses und der Verträglichkeit erfolgte nach 2 oder 3 Tagen und nach 7 bis 10 Tagen. Der Heilungsprozess wurde anhand der Grösse der Wundfläche beurteilt. Für die Berechnung der Wundfläche in mm^2 wurde der Durchmesser der Wunde an der längsten und der Durchmesser der Wunde an der breitesten Stelle herangezogen. Zu Studienbeginn betrug die durchschnittliche Wundfläche 1270 mm^2 . Wobei die Fläche in der Kontrollgruppe ein bisschen grösser war als die Fläche in der Verumgruppe ($1643 \pm 4280 \text{ mm}^2$ versus $893 \pm 3339 \text{ mm}^2$). Statistisch signifikant unterschiedlich waren sie nicht ($p = 0.1$, t-Test). In der Verumgruppe nahm die Wundfläche innerhalb von 1.4 Tagen um 50 Prozent ab; in der Kontrollgruppe dauerte es 2.4 Tage. Die Wundheilungsraten betragen dabei 49.3 ± 19.2 % pro Tag mit Verum versus 28.7 ± 13.3 pro Tag bei der Kontrolle. Der Unterschied war statistisch signifikant (20.58; 95 % KI 16.66-24.49; t-Test $p=5 \times 10^{-21}$). Aus den einzelnen Messwerten wurde abgeleitet werden, dass die durchschnittliche Zeit bis zur vollständigen Wundheilung mit Verum im Vergleich zum Kontrollpräparat um 2.97 Tage kürzer war. Der Unterschied zwischen den Regressionslinien war dabei hochsignifikant ($p=7.4 \times 10^{-45}$). Bei den gesamten Daten stellen sich jedoch die Fragen, ob die Wundheilung so gemessen werden kann, ob die statistischen Tests korrekt angewendet wurden und ob die jeweiligen Voraussetzungen zu deren Anwendung erfüllt waren. Aus diesen Gründen erachtet das BAG diese Studie nicht als Nachweis einer wundheilungsfördernden Wirkung von TRAUMAPLANT.

Was die Sicherheit betrifft, so wurden bei dieser einmal täglichen Anwendung auf Schürfwunden über die gesamten 7 bis 10 Tage keine Hautirritationen beobachtet. Lokale oder systemische Unverträglichkeitsreaktionen traten genauso selten auf wie Superinfektionen.

Studie 5 - Barna M, Kucera A, Hladikova M, Kucera M; Randomized Double-Blind Study: Wound-Healing Effects of a Symphytum Herb Extract Cream (Symphytum x uplandicum NYMAN) in Children. Arzneimittelforschung. 2012 Jun;62(6):285-289

In dieser kontrollierten, randomisierten, Phase-IV Doppelblindstudie an 108 Kinder im Alter von zwischen 3 und 12 Jahren in zwei Zentren wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der TRAUMAPLANT Salbe (10 % Beinwellextrakt, Verum) mit einem niedrig dosierten Referenzpräparat (1 % Beinwellextrakt, Kontrolle) verglichen. Die Verum- und die Kontroll-Gruppe umfassten je 54 Kinder mit frischen, weniger als 24 Stunden alten Schürfwunden an den Extremitäten. Eine dicke Schicht Salbe (Verum oder Kontrolle) wurde einmal täglich auf die Schürfwunde aufgetragen, so dass rundum ungefähr auch 1 cm gesunde Haut abgedeckt war. Die Salbe wurde mit einem sterilen Wundverband abgedeckt. Die Beurteilung des Heilungsprozesses erfolgte erstmalig nach 2 bis 3 Tagen und erneut nach 7 bis 9 Tagen.

Als primärer Endpunkt wurde die Wundheilungsrate zwischen Verum und Kontrolle nach 2 bis 3 Tagen verglichen. Die Methode zur Bestimmung der Wundheilungsrate war dieselbe wie in Studie 4. Zu Studienbeginn betrug die durchschnittliche Wundfläche 1030 mm^2 . In der Verumgruppe nahm die Wundfläche innerhalb von 1.8 Tagen um 50 Prozent ab; in der Kontrollgruppe dauerte es hingegen 2.7 Tage bis zu einer 50-prozentigen Reduktion. Die Wundheilungsraten betragen dabei $0.38 \pm 0.18/\text{Tag}$ mit Verum (95 % KI 0.33-0.43) versus $0.26 \pm 0.14/\text{Tag}$ bei der Kontrolle (95 % KI 0.222-0.297). Der Unterschied war statistisch signifikant (t-Test, $p=0.0002$). Aus den Messwerten wurde abgeleitet, dass die durchschnittliche Zeit bis zur vollständigen Wundheilung bei der stärkeren Zubereitung im Vergleich zur Kontrolle um 4.1 Tage kürzer war. Der Unterschied zwischen den Regressionslinien war dabei hochsignifikant ($p=7.8 \times 10^{-14}$).

Es wird angenommen, dass die Wundheilungsraten von 0.38 und 0.26 in dieser Publikation gleich berechnet wurden wie die Wundheilungsraten in Studie 4, die dort mit 49.3 % pro Tag für das Verum und 28.7 % pro Tag für die Kontrolle beschrieben sind. Die Werte 0.38 und 0.26 sollten also einer 38%igen respektive einer 26%igen Reduktion der Wundfläche pro Tag entsprechen. Auch bei dieser Studie stellen sich die Fragen, ob die Wundheilung so gemessen werden kann, ob die statistischen Tests korrekt angewendet wurden und ob die jeweiligen Voraussetzungen zu deren Anwendung erfüllt waren, so dass das BAG auch basierend auf dieser Studie die Wirksamkeit von TRAUMAPLANT als wundheilungsförderndes Arzneimittel als nicht belegt erachtet.

In der Publikation ist festgehalten, dass über keine systemischen oder lokalen Verträglichkeitsprobleme wie zum Beispiel über Hautreizungen und über keine Superinfektionen berichtet wurde. Das BAG schliesst aus diesen Ergebnissen, dass nichts dagegenspricht, TRAUMAPLANT mit seinem pyrrolizidinalkaloidfreien Extrakt aus Beinwell bereits bei Kindern mit stumpfen Verletzungen mit oder ohne Abschürfungen anzuwenden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die Dosierungsanweisung in der Patienteninformation lautet wie folgt: *„Soweit vom Arzt bzw. der Ärztin nicht anders verschrieben 1- bis 5-mal täglich einen 2-3 cm langen Salbenstrang auf die Haut über den schmerzenden Körperpartien oder auf dem verletzten Bereich auftragen. Für Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren wird die gleiche Dosierung empfohlen wie für Erwachsene. Die Behandlung soll 10 Tage nicht überschreiten.“*

Das BAG geht davon aus, dass eine durchschnittliche Tagesdosis einer Menge von 5 g Salbe entspricht. Die Tube zu 100 g reicht somit für eine Therapiedauer von 20 Tagen, was über die in der Patienteninformation angegebene Behandlungsdauer hinausgeht. Aus Gründen der Rechtsgleichheit – in der SL sind vergleichbare Arzneimittel im gleichen Indikationsgebiet mit einzig Tuben zu 100 g aufgeführt - akzeptiert das BAG, dass die Zulassungsinhaberin keine Tube zu 50 g anbietet.

Medizinischer Bedarf

Die Zulassungsinhaberin macht geltend, dass es sich um ein innovatives pflanzliches Präparat handelt. Insbesondere sei mit TRAUMAPLANT dank dem darin enthaltenen Pyrrolizidinalkaloid-freien Beinwell-extrakt auch eine Anwendung auf oberflächliche unblutige Hautverletzungen sowie eine Anwendung bei Kindern möglich. Das BAG sieht diese Eigenschaften von TRAUMAPLANT mit den Ergebnissen aus den Studien 4 und 5 bestätigt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit der Gruppenlimitation für die IT-Gruppe 57.10.40.
„4 x 100 g pro 3 Monate.“
- Aufgrund des Preisvergleiches mit KYTTA MED Rheumasalbe (Tube zu 100 g: FAP = Fr. 7.78) auf der Grundlage der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 7.52), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Deutschland und Österreich. Es galt folgender Wechselkurs: 1 EUR = Fr. 1.07.
- Ohne Innovationszuschlag.

- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs zu 2/3 und des therapeutischen Quervergleichs zu 1/3.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
100g Salbe, 100 mg/g	Fr. 7.61	Fr. 14.05