



## (21513) LIXIM PATCH, Drossapharm AG

### Änderung der Limitierung von LIXIM PATCH per 1. Mai 2025

#### 1 Zulassung Swissmedic

Für LIXIM PATCH wurde von Swissmedic zusätzlich zur bereits zugelassenen Indikation per 22. November 2024 die folgende Indikation zugelassen:

*„Zur symptomatischen lokalen Behandlung von schmerzhaften und entzündlichen Erkrankungen mit Schwellungen infolge stumpfer Traumen wie Zerrungen, Verstauchungen oder Prellungen (Quetschungen).“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

##### Wirkmechanismus

Etofenamat ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) aus der Gruppe der Anthranilsäure-Derivate. Etofenamat sowie sein aktiver Metabolit, die hepatisch gebildete Flufenaminsäure, besitzen analgetische, antiphlogistische und abschwellende Eigenschaften. Die pharmakologische Wirkung beruht 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 penetriert Etofenamat die Haut und gelangt innerhalb von 15-30 Minuten in das darunterliegende Gewebe.

##### Krankheitsbild<sup>1</sup>

Stumpfe Traumen (Zerrung, Verstauchung, Prellung, Quetschung) entstehen durch stumpfkantige, nicht perforierende Gewalteinwirkung oder bei Unfällen. Dabei werden innere Organe verletzt und es kommt zu Schmerzen, oft auch zu Schwellungen und Blutergüssen, an der verletzten Körperstelle. In der Regel sind die erwähnten stumpfen Traumen selbstlimitierend und heilen innerhalb weniger Tage bis Wochen ab.

##### Standard of Care<sup>2</sup>

Nach dem Ereignis soll das **PECH** Schema als Sofortmassnahme bei geschlossenen Verletzungen des Bewegungsapparates angewendet werden:

- **Pause:** sportliche Aktivität abbrechen und Muskel schonen
- **Eis:** die verletzte Stelle für zehn bis 20 Minuten kühlen (etwa mit einer Eis-Packung oder einem kalten Umschlag)

<sup>1</sup> DocCheck (Suchbegriff: Stumpfe Traumata) Seite aufgerufen am: 17.09.2024

<sup>2</sup> DocCheck (Suchbegriff: PECH Regel) Seite aufgerufen am: 17.09.2024

- Compression: elastischer Druckverband anlegen
- Hochlagern der verletzten Extremität

Zusätzlich können bei Bedarf schmerzlindernde Arzneimittel (z.B. NSAR oder Paracetamol) eingenommen werden oder schmerzlindernde topische Arzneimittel aufgeklebt bzw. aufgetragen werden. Orale Acetylsalicylsäure ist nicht empfohlen, wegen der blutverdünnenden Wirkung und dem damit verbundenen Risiko der Einblutung.

In der Schweiz sind zahlreiche topische NSAR-Präparate im Handel und teilweise auch in der SL vertreten. Dabei handelt es sich mehrheitlich um halbfeste Arzneiformen (Crèmes, Salben, Pasten, Gele). Transdermale Schmerzpflaster gibt es zwei verschiedene auf der SL.

Auf der SL gelistete Schmerzpflaster (Stand 17.09.2024):

Arzneimittelname Und Packungs- grösse	Wirkstoff/e	Limitierung
LIXIM Patch 7 Stk.	Etofenamat	<i>«LIXIM PATCH wird vergütet zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von akuten, unkomplizierten Dis torsionen des Sprunggelenks bei Erwachsenen.</i> <i>Pro Unfallereignis wird eine Packung vergütet.»</i>
FLECTOPARIN Tissugel 7 Stk. / 10 Stk.	Diclofenacum epolaminum und Heparin	Keine Limitierung

### Studienlage

Die Zulassungsinhaberin reichte eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudie (DRO-200/III/21/1) ein, welche an 180 Patienten (n=120 mit LIXIM Patch) mit einem breitgefächerten Feld an Indikationen und Anwendungsorten durchgeführt wurde.

Diese neue Studie wurde laut Zulassungsinhaberin durchgeführt, um nach dem Erfolg im Standardschmerzmodell der Sprunggelenksdistorsion für topische NSAR die Wirksamkeit und Sicherheit in einem deutlich breiteren Anwendungsfeld aufzuzeigen. Damit ist es nach der europäischen Leitlinie für die klinische Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen (EMA/CHMP/970057/2011) angezeigt, die Wirksamkeit und Sicherheit in andere Indikationen zu übernehmen.

### Studie 1

**DRO-200-III-21-1**

**Dr. Maike Narten, 2023, randomized, controlled, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of “Lixim 70 mg wirkstoffhaltiges Pflaster” (etofenamate 70 mg medicated plaster) vs. placebo in the local symptomatic and short-term treatment of pain in acute strains, sprains or bruises of soft tissues following blunt trauma, e.g., sports injuries.**

### Design

Nicht publizierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte, parallel-armige klinische Phase III Studie mit dem primären Ziel eine Überlegenheit der Schmerzreduktion von LIXIM Patch gegenüber einem Placebo-Pflaster bei stumpfen Verletzungen zu zeigen.

Ziel dieser klinischen Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von LIXIM Patch bei der kurzfristigen symptomatischen Behandlung lokaler Schmerzen bei Patienten mit akuten Zerrungen, Verstauungen oder Prellungen nach stumpfem Traumen zu untersuchen.

Dabei wurde beabsichtigt, dass insgesamt etwa 80 % der randomisierten Patienten Zerrungen, Verstauchungen und Prellungen **ausserhalb des Knöchels** aufweisen sollten.

180 Patienten wurden 2:1 randomisiert, um entweder LIXIM Patch (n= 120) oder ein Placebo Pflaster (n=60) aufgeklebt zu bekommen.

#### Pain on movement = Bewegungsschmerz = POM<sup>3</sup>

Instrument zur Beurteilung der Schmerzen bei Bewegung. Das Ausmass der Schmerzen wurde dabei mit einer visual analog scale (VAS) gemessen.

Bei jeder Visite wurde POM durch dieselbe standardisierte passive Bewegung und/oder eine vom Prüfarzt durchgeführte Manipulation des nächstgelegenen Gelenks herbeigeführt.

#### Visual analog scale = visuelle Analogskala = VAS<sup>4</sup>

Die Visuelle Analogskala ist ein semiquantitatives Verfahren für die subjektive Messung einer Empfindungsstärke (z.B. Schmerz oder Juckreiz).

Der Patient muss dabei seine Empfindung auf einer Skala von 0 (= keine Empfindung) bis 10 (= stärkste vorstellbare Empfindung) einschätzen. Als Skala wird dabei meistens ein Balken oder eine Strecke vorgegeben, auf der der Patient die Empfindungsstärke als Abstand vom linken Rand einträgt. Bei wiederholter Dokumentation gibt diese Methode einen orientierenden Überblick über den zeitlichen Verlauf und den Erfolg einer Therapie.

Abbildung 1: VAS (100 mm)



### **Ein- und Ausschlusskriterien**

#### Einschlusskriterien

- Akute sportbedingte Weichteilverletzung/Prellung innerhalb 6h vor Eintritt in die Studie.
- Verletzung an einer Stelle, an der bei passiver Manipulation des nächstgelegenen Gelenks durch den Prüfer Schmerzen bei Bewegung (Pain on movement=POM) ausgelöst werden
- Aufnahme in die Studie innerhalb von 6 Stunden nach der Verletzung
- VAS-Ausgangswert für (vom Prüfer manipulierte) POM der verletzten Extremität  $\geq 50$  mm auf einer 100 mm VAS
- Grösse der Verletzung, wie vom Prüfer beurteilt,  $\geq 25 \text{ cm}^2$  und  $\leq 120 \text{ cm}^2$  (Verstauchungen des Sprunggelenks ausgenommen)
- Erwachsene  $\geq 16$  Jahren
- schriftlicher Einverständniserklärung
- zufriedenstellender Gesundheitszustand

#### Ausschlusskriterien

- Erhebliche Begleitverletzung (z. B. Fraktur, Nervenverletzung, Bänderriss, Muskel- oder Knorpelriss, offene Wunde)
- Übermässig behaarte Haut an der Applikationsstelle
- Chronische Hauterkrankung an der Applikationsstelle
- Übermässiges Schwitzen in der Vorgeschichte, einschliesslich an der Applikationsstelle.
- Einnahme von NSAR oder Analgetika innerhalb von 36 Stunden, Opioiden innerhalb von 7 Tagen oder Kortikosteroiden innerhalb von 60 Tagen vor Beginn der klinischen Studie
- Einnahme von langwirksamen NSAR oder Anwendung von topischen Medikamenten seit der Verletzung (PECH Schema erlaubt)

<sup>3</sup> Lauche et. al., Reliability and Validity of the Pain on Movement Questionnaire (POM) in Chronic Neck Pain, 2014

<sup>4</sup> DocCheck (Suchbegriff: visuelle Analogskala) Zugriff am 17.09.2024

- Frühere Teilnahme an dieser klinischen Studie oder Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor der Aufnahme oder gleichzeitig.
- Drogen- oder Alkoholmissbrauch nach Ansicht des Prüfers
- Schwangere oder stillende Frauen
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine akzeptable Verhütungsmethode anwenden
- Vorgesichte von Allergien (kutan oder systemisch), Überempfindlichkeit oder Asthma gegen Etofenamat, Paracetamol (Acetaminophen) oder bekannte Unverträglichkeit (kutan oder systemisch) gegen einen der Inhaltsstoffe des Pflasters, wie Silikonkleber, PEG 400 und Olivenöl.
- Patienten mit bestehenden Erkrankungen, die die Absorption, Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung von Etofenamat beeinträchtigen können
- Vorgesichte einer früheren schweren Verletzung derselben Extremität innerhalb von 6 Monaten
- Patienten mit einer Erkrankung derselben Extremität, wie z. B. Synovitis, rheumatoide Arthritis, Arthrose usw.
- Patienten mit einer anhaltenden schmerhaften Erkrankung im Zusammenhang mit einer sportbedingten Verletzung/Prellung
- Patienten, die an Symptomen einer Infektionskrankheit leiden, einschließlich Schwellungen an Gelenken der betroffenen oberen oder unteren Gliedmaßen
- Patienten, die innerhalb eines Jahres vor Studieneintritt an der betroffenen oberen oder unteren Gliedmasse operiert wurden
- Jede körperliche Beeinträchtigung, die die Wirksamkeitsbewertung der klinischen Studien beeinflussen würde (z.B. neurologische Erkrankung, erhebliche Rückenschmerzen, symptomatische Arthrose der Hüfte, Knie oder Füße, schmerzhafter Nagel, Wunde, Hühnerauge oder Warze)
- Absicht, sich während der Teilnahme an der klinischen Studie einer Operation zu unterziehen
- Jede Hautläsion, Wunde oder Infektion im zu behandelnden Bereich
- Topische analgetische oder entzündungshemmende Behandlung im vergangenen Monat im zu behandelnden Bereich
- Chronische oder akute Nieren- oder Lebererkrankung, entzündliche Darmerkrankung (z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- Gerinnungsdefekt
- Vorgesichte aktiver oder vermuteter Ösophagus-, Magen-, Pylorus- oder Zwölffingerdarmgeschwüre
- Ulzerationen oder Blutungen innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening
- Vorgesichte klinisch signifikanter kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer, metabolischer, pulmonaler, neurologischer, hämatologischer, autoimmuner, psychiatrischer oder endokriner Störungen, einschließlich Personen mit Typ-I- oder Typ-II-Diabetes,
- Vorgesichte unkontrollierter chronischer oder akuter Begleiterkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfers eine Teilnahme an der klinischen Studie hindernd ist
- Unkontrollierte psychiatrische Erkrankung oder Vorgesichte von bekanntem Betäubungsmittel-, Analgetika- oder Alkoholmissbrauch
- Jede kognitive Beeinträchtigung, die nach Ansicht des Prüfers eine Teilnahme an der klinischen Studie oder die Einhaltung der Verfahren der klinischen Studie ausschließen würde (z. B. Alzheimer-Demenz)
- Patienten, die direkt oder indirekt an der Durchführung dieses Protokolls beteiligt sind, einschließlich Mitarbeiter des Sponsors/Vertragsorganisation und mit ihnen verbundene Personen.
- Patienten mit einer Vorgesichte durch Analgetika induziertem Asthma
- Patienten, die unzulässige Medikamente einnehmen

## **Intervention**

Die Patienten mussten innerhalb 6h vor Eintritt in die Studie eine akute sportbedingte Weichteilverletzung/Prellung erlitten haben. Die Patienten wurden so schnell wie möglich randomisiert.

Alle Patienten erhielten zu Beginn der Studie insgesamt eine Packung mit je 7 Pflastern. Das erste Pflaster wurde am Ort der klinischen Studie vom Prüfarzt oder einer von ihm beauftragten Person angebracht. Die Patienten wurden angewiesen, etwa alle 24 Stunden ein neues Pflaster aufzukleben für die folgenden 7 Tagen.

## **Visiten**

V1 0h; Randomization visit (baseline visit) Day 1  
V2 12h ( $\pm 2h$ ) after 1st treatment, Day 1 or 2

V3 24h ( $\pm 2$ h) after 1st treatment, Day 2  
 V4 48h ( $\pm 4$ h) after 1st treatment, Day 3  
**V5 72h ( $\pm 4$ h) after 1st treatment, Day 4 → prim. Endpunkt**  
 V6 96h ( $\pm 4$ h) after 1st treatment, Day 5  
 V7 120h ( $\pm 4$ h) after 1st treatment, Day 6  
 V8\* 7 days (+1 day) after 1st treatment, Day 7, 8 or 9

\* Am Tag 14 erfolgt eine telefonische Kontaktaufnahme mit denjenigen, die bis 168 Stunden nicht wieder mit dem Training/der normalen körperlichen Aktivität begonnen haben.

Pflasteraufklebungen, die mit Visiten (V1, V3, V4, V5, V6 und V7) zusammenfielen, wurden von Mitarbeitern der klinischen Studien beobachtet.

#### Baseline Charakteristiken bei V1

		Treatment group					
		Lixim		Placebo		Total	
Type of injury	location of injury	N	%	N	%	N	%
strain/sprain	ankle	12	92.31	25	86.21	37	88.10
	lower limb* <sup>1</sup>	0	0.00	2	6.90	2	4.76
	upper limb	1	7.69	2	6.90	3	7.14
	other	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Total	13	100.00	29	100.00	42	100.00
contusion/bruise	lower leg	17	18.68	11	23.40	28	20.29
	upper leg	25	27.47	15	31.91	40	28.99
	lower arm	12	13.19	8	17.02	20	14.49
	upper arm	33	36.26	11	23.40	44	31.88
	other (shoulder)* <sup>2</sup>	4	4.40	2	4.26	6	4.35
Total		91	100.00	47	100.00	138	100.00

\*<sup>1</sup> excluding ankle sprains

\*<sup>2</sup> all cases in this category "other" were specified as cases of shoulder injury

Source: Section 15.1, Table 15.1-14 a and b

Tabelle 1: Typ und Ort der Verletzung an V1, n=180

Die Gesamtstudienpopulation bestand zu 76,67 % (138 von 180) aus Patienten mit Prellungen/Quetschungen und 23,33 % (42 von 180) Patienten mit Zerrungen/Verstauchungen. Prellungen/Quetschungen am Oberarm und Oberschenkel waren in dieser Studie am häufigsten (44 bzw. 40 Fälle), gefolgt von Verstauchungen des Fussknöchels (37 Fälle).

Bei starken Schmerzen und auf Anweisung des Prüfers war die Einnahme von Notfallmedikamenten (Paracetamol, 2 x 500 mg Tabletten, bis zu 4 g täglich) während der klinischen Studie erlaubt, mit Ausnahme der 6 Stunden vor Besuch 4 (48 Stunden), Besuch 5 (72 Stunden), Besuch 6 (96 Stunden) und Besuch 7 (120 Stunden). Patienten, deren Schmerzen mit 8 Tabletten (= 4g Paracetamol) pro Tag nicht unter Kontrolle zu bringen waren, wurden aus der klinischen Studie ausgeschlossen.

#### Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die Änderung des Bewegungsschmerzes (POM), gemessen mit der VAS, 72h (=3 Tage) an der klinischen Visite 5, nach Beginn der Therapie mit LIXIM Patch bzw. Placebo Pflaster. Gemessen am full analysis set (FAS).

POM wurde ausserdem nach 48h (=2 Tage) an der klinischen Visite 4 und nach 96h (=4 Tage) an der klinischen Visite 6 erhoben.

#### Resultate Veränderung POM zwischen V1 und V5

Der mittlere ( $\pm$  SD) Unterschied im POM zwischen der Baseline und der 5. Visite betrug  $58,9 \pm 11,1$  mm in der Etofenamat-Behandlungsgruppe und  $33,3 \pm 15,5$  mm in der Placebogruppe (siehe folgende Tabelle).

Der Vergleich des Etofenamatpflaster vs. Placebo aus der Baseline korrigierten ANCOVA ergab einen LSM-Unterschied von -25,01 mit einem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall von -28,68 bis -21,34 und einem zweiseitigen Signifikanzlevel (alpha = 5%). Der Behandlungsunterschied war mit einem p-Wert <0,0001 statistisch signifikant.

Pain-on-movement VAS (mm)		Etofenamate (n=120)	Placebo (n=60)
Visit 1 (Baseline)	Mean SD Median	70.4 6.1 71.0	69.3 6.7 69.5
Visit 5 (72 h)	Mean SD Median	11.4 10.3 10.0	36.0 15.9 39.5
Change V5-Baseline	Mean SD Median	-58.9 11.1 -59.0	-33.3 15.5 -32.0
LS Mean difference	Estimate 95 % CI p-value	-25.01 -28.68; -21.34 <0.0001	

FAS = Full Analysis Set, n = Sample size, VAS = Visual Analogue Scale, SD = Standard deviation,

CI = Confidence interval. Source: CSR TT 7 and TT 8

Tabelle 2: Resultate primärer Endpunkt

#### Resultate Veränderung POM zwischen V1 und V5 bei der Subgruppe «andere Verletzung als Sprunggelenkverletzung»

Wie untenstehender Tabelle zu entnehmen ist, wirkt LIXIM Patch mindestens genauso gut an anderen Körperstellen wie bei Sprunggelenksdistorsionen. Die Differenz der Schmerzreduktion zwischen V1 und V5 war bei Sprunggelenksdistorsionen -58 mm (VAS) und bei den anderen Verletzungen -60 mm.

**Die für den primären Endpunkt durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen, dass das Etofenamat-Pflaster bei den 37 Patienten mit Verstauchung/Zerrung des Sprunggelenks eine ähnliche Wirksamkeit aufwies wie bei den 143 Patienten mit anderen Verletzungen (d. h. Zerrungen/Prelungen und/oder anderen verletzten Körperteilen als dem „Sprunggelenk“).**

Visit	Parameter	Lixim		Placebo	
		ankle strain/sprain	other injuries	ankle strain/sprain	other injuries
visit 1	N	25	95	12	48
	Arithmetic Mean	73.4	69.6	70.3	69.0
	Standard Deviation	4.8	6.2	5.6	7.0
	Minimum	64	55	60	51
	Median	73.0	70.0	71.0	68.0
	Maximum	82	89	78	86
visit 5	N	25	95	12	48
	Arithmetic Mean	14.8	10.5	38.7	35.4
	Standard Deviation	11.7	9.8	12.1	16.7
	Minimum	0	0	14	0
	Median	16.0	10.0	46.0	39.0
	Maximum	37	66	48	78
Visit	Parameter	PID [mm]	PID [mm]	PID [mm]	PID [mm]
visit 5	N	25	95	12	48
	Arithmetic Mean	-58.6	-59.0	-31.7	-33.6
	Standard Deviation	11.5	11.1	15.0	15.8
	Minimum	-77	-79	-57	-68
	Median	-58.0	-60.0	-28.0	-32.5
	Maximum	-35	-7	-14	5

Tabelle 3: Resultate Veränderung POM zwischen V1 und V5 bei Sprunggelenksdistorsionen vs. anderen stumpfen Verletzungen

Gemäss dem Studienprotokoll durchliefen alle Patienten eine siebentägige Behandlungsphase, keiner der teilnehmenden Patienten brach die Studie ab.

Es wurden keine grösseren Protokollabweichungen beobachtet und keiner der Patienten wurde aus der PP ausgeschlossen, sodass alle in die full analysis set (FAS)- und per protocol (PP)-Analysen einbezogenen Probanden gleich waren.

## Sekundärer Endpunkt

Als wichtigster sekundärer Endpunkt wurde die POM mithilfe der 100 mm VAS im Laufe der Studie bei den Visiten 2, 3, 4, 6, 7 und 8 bewertet, d. h. zusätzlich zu Visite 5.

## Resultate

Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Etofenamat-Behandlungsgruppe und der Placebo-Gruppe wurde ab Besuch 2 (12 Stunden nach Behandlungsbeginn) für jeden Studienbesuch nachgewiesen.

Untenstehende Grafik zeigt, dass die Patienten unter aktiver Behandlung eine Verringerung der Schmerzintensität bei POM im Vergleich zur Placebogruppe erfahren.

Der Unterschied des Effektes zwischen LIXIM und Placebo ist zu den Zeitpunkten zwischen V4 – V6 am grössten.

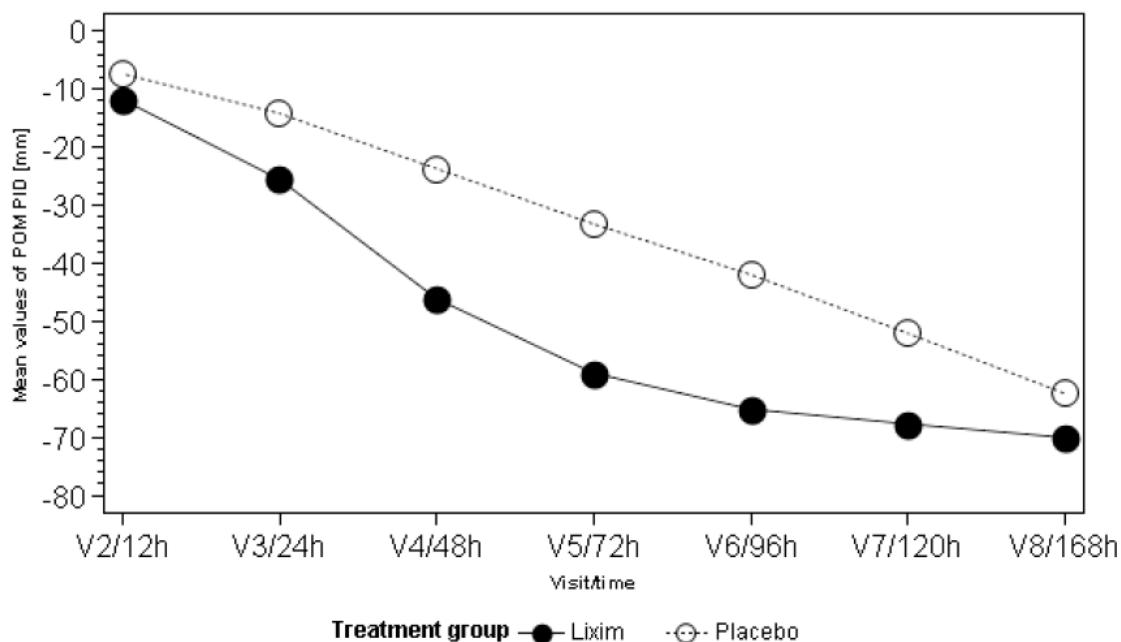


Abbildung 2: Verlauf POM PID von V2 bis V8

## Sicherheitsrelevante Aspekte

Zwei von 180 (1,11 %) Patienten berichteten während der Studie jeweils über eine Nebenwirkung. Die beiden Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit LIXIM Patch auf und wurden als nicht kausal mit der Anwendung von LIXIM Patch bewertet. Jemand hatte eine akute Rhinitis und jemand hatte eine Hüftverletzung.

Die Intensität der Nebenwirkung wurde in einem Fall als leicht eingestuft (akute Rhinitis) und im anderen Fall (Hüftverletzung) war die Intensität nicht bekannt. Beide Nebenwirkungen klangen vollständig ab. Keiner der Patienten brach die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Beide Pflaster wurden sehr gut vertragen. In wenigen Fällen wurde ein minimales Erythem festgestellt.

## Sicherheit / Verträglichkeit

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

## Medizinische Leitlinien

Medix Guideline OSG Distorsion, November 2023

### Oberes Sprunggelenk (OSG) Distorsion Therapie

- „RICE“ (Rest, Ice, Compression, Elevation). Ruhigstellung in den ersten 2–3 Tagen dient in erster Linie der Abschwellung
- NSAR: Per os **oder lokal** zur Abschwellung und Schmerzlinderung **in den ersten Tagen**. Kein ASS wegen erhöhter Einblutungsgefahr
- Orthese und Belastungsaufbau  
Ab 2. Woche bzw. sobald Schwellung zurückgebildet ist: Belastungsaufbau bis Vollbelastung je nach Schmerztoleranz in seitlicher Unterstützung mittels Orthese
- Kontrolle: Nach 3–5 Tagen klinische Kontrolle, um eine Syndesmosenverletzung auszuschliessen und um sicherzustellen, dass Patient(in) mit der Orthese zureckkommt und keine Thromboseprophylaxe notwendig ist. Falls eine Belastung nicht möglich ist, Stockentlastung und Thromboembolieprophylaxe durchführen
- Physiotherapie falls nötig. Kann nach 2 Wochen begonnen werden.

### Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Auf Sprunggelenksdistorstion bezogen:

Gemäss einem Cochrane Review von 2015<sup>5</sup> scheinen die Gelformulierungen von Diclofenac, Ibuprofen und Ketoprofen sowie Diclofenac-Pflaster die effektivsten topischen NSAR-Formulierungen bzgl. Schmerreduktion zu sein (NNT-Werte<4). Etofenamat (halbfeste Präparate) wies in dieser Analyse ein NNT-Wert>4 auf.

Head-to-Head Daten mit anderen topischen Etofenamat-Präparaten liegen für LIXIM PATCH nicht vor. Allerdings untersuchten mehrere Studien (Ascherl et al. 1982<sup>6</sup>, Diebschlag et al. 1990<sup>7</sup>, Billigmann et al. 1992) die Wirksamkeit und Sicherheit von topischem Etofenamat-Gel 5% im Vergleich zu Placebo (siehe nachfolgende Tabelle). Ein indirekter Vergleich ist daher möglich. Wie aus der Tabelle hervor geht, scheint das Etofenamat-Pflaster dem Etofenamat-Gel überlegen zu sein, zumindest bzgl. der prozentualen POM Reduktion im Vergleich zu Placebo. Allerdings ist die Teilnehmerzahl in den Vergleichsstudien kleiner und die Studien sind bereits über 30 Jahre alt.

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)<sup>30</sup>: Etofenamate 5% gel 3 g t.i.d. vs placebo

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

Billigmann & Pelster (1992)<sup>32</sup>: Etofenamate 5% gel vs placebo

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die mit LIXIM Patch behandelten Patientinnen und Patienten wiesen eine **statistisch signifikante** und klinisch relevante Schmerzreduktion an allen untersuchten Körperstellen nach Sportverletzungen gegenüber Placebo auf. Die Schmerzreduktion war unabhängig von den untersuchten Körperstellen.

<sup>5</sup> Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 11;2015(6):CD007402.

<sup>6</sup> Fortschr Med. 1982 Oct 7;100(37):1729-34.

<sup>7</sup> J Clin Pharmacol. 1990 Jan;30(1):82-9.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

#### **Dosisstärke**

LIXIM PATCH enthält 70 mg Etofenamat bei einer Fläche von 140 cm<sup>2</sup>. 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.

#### **Dosierung/Anwendung<sup>8</sup>**

##### **Erwachsene**

*1 Pflaster wird alle 24 Stunden unter leichtem Druck auf die schmerzende Stelle aufgeklebt.  
Es sollte immer nur ein Pflaster pro verletzte Stelle verwendet werden. Lixim Patch sollte auf trockener, glatter Haut unter leichtem Zug appliziert werden. Schweiß oder eine starke Behaarung an der Applikationsstelle können die Haftkraft des Pflasters beeinträchtigen. Es ist wichtig, dass das Pflaster fest auf die trockene Haut angedrückt wird.*

#### **Therapiedauer<sup>9</sup>**

Die Behandlungsdauer richtet sich primär nach der Schwere der Symptome. Die Anwendung von Lixim Patch sollte entsprechend der Dauer der Therapiestudien, welche die Wirksamkeit dieses Produkts belegen, **auf 7 Tage begrenzt werden**. Falls nach 7 Tagen keine Besserung eintritt, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

In der klinischen Studie wurde der primäre Endpunkt nach 72h (3 Tage) erreicht.

#### **Packungsgrösse**

LIXIM Patch gibt es in einer Packungsgrösse à 7 Pflaster.

Zum Vergleich: FLECTOPARIN Tissugel ist mit Packungsgrößen 7 Stk. und 10 Stk. in der SL vertreten.

#### **Bioverfügbarkeit**

Die Bioverfügbarkeit von Etofenamat-haltigen Zubereitungen weist eine hohe interindividuellen und intraindividuelle Variabilität auf, die im Wesentlichen durch den Applikationsort, die Hautfeuchtigkeit und andere Faktoren bedingt ist.

#### **Wirkungseintritt<sup>10</sup>**

Transdermale Pflaster weisen einen verzögerten Wirkungseintritt auf. Bei einmal täglicher Applikation eines Pflasters LIXIM Patch auf das **Sprunggelenk** lagen bei gesunden Erwachsenen die maximalen Plasmaspiegel zwischen den **Tagen 3-5** nach Behandlungsstart.

#### **Transdermale therapeutische Systeme, TTS<sup>11</sup>**

Die Abgabe des Wirkstoffs aus den TTS geschieht über passive Diffusion, da ein Konzentrationsgefälle zwischen dem Pflaster (hohe Konzentration) und der Haut (niedrige Konzentration) existiert, wobei die abgegebene Wirkstoffmenge direkt proportional ist zur Oberfläche des Pflasters. Die Wirkstoffmenge im Pflaster ist dabei so hoch, dass über den angegebenen Zeitraum eine konstante Wirkstoffabgabe gewährleistet ist. Der Wirkstoff wird durch die intakte Epidermis über die Kapillaren dem Blutkreislauf zugeführt.

<sup>8</sup> Fachinformation Swissmedic

<sup>9</sup> Fachinformation Swissmedic

<sup>10</sup> Narten et al. 2023

<sup>11</sup> KSA (Kantonsspital Aarau), Spitalpharmazie, Transdermale Pflaster - praktische Aspekte, 2020

## **Missbrauch**

Das BAG schätzt die Missbrauchsgefahr bei LIXIM Patch als gering ein.

## **Unfall vs. Krankheit**

LIXIM Patch wird - aufgrund der Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studien - bei Krankheit nicht vergütet. Alle Ereignisse, bei denen LIXIM Patch zur Anwendung kommt, sind Unfälle (v.a. Sportverletzungen). 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.

## **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

### Swissmedic

«Zur symptomatischen lokalen Behandlung von schmerzhaften und entzündlichen Erkrankungen mit Schwellungen infolge stumpfer Traumen wie Zerrungen, Verstauchungen oder Prellungen (Quetschungen).»

### EMA

Keine Beurteilung des neuen Indikationsgebietes. Die neue Indikation ist nicht zugelassen.

### FDA

Keine Beurteilung des neuen Indikationsgebietes. Die neue Indikation ist nicht zugelassen.

## **Beurteilung durch ausländische Institute**

LIXIM Patch wurde nicht durch ausländische Institute bewertet.

## **Expertengutachten**

Es liegt kein Expertengutachten für LIXIM PATCH für vorliegende Limitierungsänderung vor.

## **Medizinischer Bedarf**

Schmerzhafte Sprunggelenkdistorsionen sind häufige Unfälle. Die Nachfrage nach topischen NSAR-Präparaten ist daher hoch. Durch die gezielte Wirkstoffabgabe an der schmerzenden Stelle wird die systemische Belastung im Vergleich zur oralen NSAR-Einnahme minimiert. Aktuell stehen mehrere halbfeste topische NSAR- bzw. Etofenamat-Arzneimittel mit vergleichbaren Indikationen und mit vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit auf der SL zur Verfügung. NSAR- bzw. etofenamathaltige Pflaster gibt es 2 Arzneimittel auf der SL. Nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die halbfesten topischen NSAR- bzw. Etofenamat-Arzneimittel auf der SL.

Arzneimittel (Wirkstoff/e)	Galenik	Pa- ckungs- grösse	Indikation Swissmedic	Dosierung Gem. Fl Swissmedic
LIXIM Patch (Etofenamat)	Pflaster	7 Stk.	Zur symptomatischen lokalen Behandlung von schmerzhaften und entzündlichen Erkrankungen mit Schwellungen infolge stumpfer Traumen wie Zerrungen, Verstauchungen oder Prellungen (Quetschungen).	1x tgl.
FLECTOPA-RIN Tissugel (Diclofenacum, Heparinum)	Pflaster	7 Stk 10 Stk.	Lokale Behandlung von schmerzhaften und entzündlichen Erkrankungen mit Hämatomen und/oder Ödemen infolge stumpfer Traumen wie Verstauchungen, Prellungen, Zerrungen.	1x tgl.
RHEUMALIX (Etofenamat)	Gel	40 g 100 g	Zur äusserlichen Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Schwellungen bei: ·Verstauchungen, Prellungen und Zerrungen (z.B. Sportverletzungen)	Mehrmals tgl.

			<p>·Als unterstützende Massnahme zur lokalen Behandlung von rheumatischen Beschwerden des Bewegungsapparates.</p>	
RHEUMALIX forte (Etofenamat)	Gel	40 g 100 g	<p>Zur äusserlichen Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Schwellungen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·Verstauchungen, Prellungen und Zerrungen (z.B. Sportverletzungen)</li> <li>·Als unterstützende Massnahme zur lokalen Behandlung von rheumatischen Beschwerden des Bewegungsapparates.</li> </ul>	Mehrmals tgl.
TRAUMALIX forte (Etofenamat)	Gel	40 g 100 g	<p>Zur äusserlichen Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Schwellungen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·Verstauchungen, Prellungen und Zerrungen (z.B. Sportverletzungen)</li> <li>·Als unterstützende Massnahme zur lokalen Behandlung von rheumatischen Beschwerden des Bewegungsapparates.</li> </ul>	Mehrmals tgl.
TRAUMALIX forte (Etofenamat)	Emulgel	40 g 100 g	<p>Zur äusserlichen Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Schwellungen bei Verstauchungen, Prellungen und Zerrungen (z.B. Sportverletzungen).</p>	Mehrmals tgl.
ECOFENAC Sandoz (Diclofenac)	Lipogel	50 g 100 g	<p>Zur äusserlichen Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Schwellungen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·Verletzungen der Sehnen, Bänder, Muskeln und Gelenke, z.B. Verstauchungen, Prellungen, Zerrungen und Rückenschmerzen nach Sport oder Unfall;</li> <li>·lokalierten Formen des Weichteilrheumatismus, wie z.B. Tendinitis (Tennisellenbogen), Schulter-Hand-Syndrom, Bursitis, Periarthropathien;</li> <li>·und zur symptomatischen Therapie der Arthrose von kleinen und mittelgrossen, hautnah gelegenen Gelenken wie z.B. Fingergelenke oder Knie.</li> </ul>	3-4x tgl.
EFFIGEL (Diclofenac)	Gel	60 g	<p>Zur äusserlichen Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Schwellungen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·Verletzungen der Sehnen, Bänder, Muskeln und Gelenke, z.B. Verstauchungen, Prellungen, Zerrungen und Rückenschmerzen nach Sport oder Unfall;</li> <li>·lokalierten Formen des Weichteilrheumatismus, wie z.B. Tendinitis (Tennisellenbogen), Schulter-Hand-Syndrom, Bursitis, Periarthropathien;</li> </ul>	3-4x tgl.

			<p>·und zur symptomatischen Therapie der Arthrose von kleinen und mittelgrossen, hautnah gelegenen Gelenken wie z.B. Fingergelenke oder Knie.</p>	
GROFENAC (Diclofenac)	Emulgel	50 g 100 g	<p>Zur äusserlichen Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Schwellungen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·Verletzungen der Sehnen, Bänder, Muskeln und Gelenke, z.B. Verstauchungen, Prellungen, Zerrungen und Rückenschmerzen nach Sport oder Unfall;</li> <li>·lokalierten Formen des Weichteilrheumatismus, wie z.B. Tendinitis (Tennisellenbogen), Schulter-Hand-Syndrom, Bursitis, Periarthropathien;</li> <li>·und zur symptomatischen Therapie der Arthrose von kleinen und mittelgrossen, hautnah gelegenen Gelenken wie z.B. Fingergelenke oder Knie.</li> </ul>	3-4x tgl.
INFLAMAC (Diclofenac)	Emulsion	50 g 100 g	<p>Zur lokalen Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Schwellungen wie z.B. nach Verstauchungen, Prellungen und Zerrungen.</p> <p>Als unterstützende Massnahme zur lokalen Behandlung von rheumatischen Beschwerden des Bewegungsapparates.</p>	3-4x tgl.
OLFEN (Diclofenac)	Gel	50 g 100 g	<p>Zur äusserlichen Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Schwellungen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·Verletzungen der Sehnen, Bänder, Muskeln und Gelenke, z.B. Verstauchungen, Prellungen, Zerrungen und Rückenschmerzen nach Sport oder Unfall;</li> <li>·lokalierten Formen des Weichteilrheumatismus, wie z.B. Tendinitis (Tennisellenbogen), Schulter-Hand-Syndrom, Bursitis, Periarthropathien;</li> <li>·und zur symptomatischen Therapie der Arthrose von kleinen und mittelgrossen, hautnah gelegenen Gelenken wie z.B. Fingergelenke oder Knie</li> </ul>	3-4x tgl.
PENNSAID (Diclofenac)	Gel	56 g 112 g	<p>Zur Behandlung von traumatisch bedingten Entzündungen der Sehnen, Bänder, Muskeln und Gelenke, wie z.B. Verstauchungen, Prellungen, Zerrungen.</p> <p>Zur kurzzeitigen, symptomatischen Therapie von akuten Schmerzzuständen bei Arthrose von kleinen und mit-</p>	2x tgl.

			<i>telgrossen, hautnah gelegenen Gelenken wie z.B. Knie oder Fingerge- lenken.</i>	
PRIMO- FENAC (Diclofenac)	Gel	50 g 100 g	<i>Zur Behandlung von traumatisch bedingten Entzündungen der Sehnen, Bänder, Muskeln und Gelenke, wie z.B. Verstauchungen, Prellungen, Zerrungen. Zur kurzzeitigen, symptomatischen Therapie von akuten Schmerzzuständen bei Arthrose von kleinen und mittelgrossen, hautnah gelegenen Gelenken wie z.B. Knie oder Fingerge- lenken.</i>	3-4x tgl.
VOLTAREN (Diclofenac)	Emulgel	50 g	<i>Zur Behandlung von traumatisch bedingten Entzündungen der Sehnen, Bänder, Muskeln und Gelenke, wie z.B. Verstauchungen, Prellungen, Zerrungen. Zur kurzzeitigen, symptomatischen Therapie von akuten Schmerzzuständen bei Arthrose von kleinen und mittelgrossen, hautnah gelegenen Gelenken wie z.B. Knie oder Fingerge- lenken.</i>	3-4x tgl.
ASSAN (Flufenaminsäure, Hydroxyethylsalicylat, Heparin)	Emgel	50 g 100 g	<i>Bei akuten und chronischen Formen rheumatischer Beschwerden. Bei schmerzhaften, entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des Bewegungs- und Stützapparates, der Muskeln, Sehnen, Bänder und Gelenke sowie der Wirbelsäule bzw. Bandscheiben. Assan wirkt bei stumpfen Verletzungen wie Prellungen, Verstauchungen, Zerrungen sowie bei venösen Beinleiden.</i>	2-3x tgl.
ASSAN (Flufenaminsäure, Hydroxyethylsalicylat, Heparin)	Gel	50 g 100 g	<i>Bei akuten und chronischen Formen rheumatischer Beschwerden. Bei schmerzhaften, entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des Bewegungs- und Stützapparates, der Muskeln, Sehnen, Bänder und Gelenke sowie der Wirbelsäule bzw. Bandscheiben. Assan wirkt bei stumpfen Verletzungen wie Prellungen, Verstauchungen, Zerrungen sowie bei venösen Beinleiden.</i>	2-3x tgl.
FASTUM (Ketoprofen)	Gel	50 g 100 g	<i>Lokale Behandlung schmerzhafter entzündlicher oder traumatischer Affektionen der Gelenke, Sehnen, Bänder und Muskeln (Arthritis, Periarthritis, Synovitis, Tendinitis, Tenosynovitis, Bursitis, Prellungen, Zerrungen, Luxationen, Tortikollis, Lumbago).</i>	1-2x tgl.

LIXIM Patch ist das einzige Monopräparat NSAR-Schmerzpflaster auf der SL. Das BAG schätzt den medizinischen Bedarf als gering ein, da viele topische NSAR-Präparate mit vergleichbarer Indikation in der SL vertreten sind.

### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderliche Dosisstärke und Packungsgrösse sind vorhanden. Die Anwendung des Pflasters ist einfach und mit einer 1x täglichen Anwendung praktisch. LIXIM Patch ist geeignet für die Anwendung bei stumpfen Verletzungen (Verstauchungen, Prellungen, Zerrungen, Quetschungen) bei Erwachsenen, wenn die Hinweise zur richtigen Handhabung der Applikation eingehalten werden.

Die Verwurfproblematik wurde bereits während den letzten Verhandlungen zu LIXIM Patch (NA) im Jahr 2022/2023 ausdiskutiert. Letztendlich wurde damals die Zweckmässigkeit als gegeben angesehen. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier nicht noch einmal näher auf die Verwurfproblematik eingegangen.

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für LIXIM Patch, 70 mg, Beutel 7 Stück. Das BAG führt den TQV analog der Verfügung vom 12. Juni 2023 bei der Neuaufnahme von LIXIM Patch in die SL durch. Der TQV wird mit EFFIGEL durchgeführt, da EFFIGEL die günstigsten TTK in der Gamme «topisch» in der entsprechenden Indikation aufweist:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	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 schmerhaften Stelle werden 2–4 g EFFIGEL (ausreichend zur Behandlung einer Fläche von etwa 400–800 cm<sup>2</sup>) 3- bis 4-mal täglich auf die betroffene Körperpartie aufgetragen. Für eine Fläche von 140 cm<sup>2</sup>, 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 14. April 2025, Preisen aus 2 Referenzländern (D, FI) und einem Wechselkurs zu Fr. 0.95/Euro. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Pfl. 70 mg, Btl 7 Stk.	Fr. 25.78

Bemerkungen zum APV:

- Der APV ist unvollständig.
  - Der jetzige APV (Fr. 25.78) ist im Vergleich zum APV der Verfügung vom 12. Juni 2023 (Fr. 25.76) leicht gestiegen.
  - Die Länderbestätigungen liegen vor für diejenigen Länder, wo LIXIM Patch auf dem Markt ist (DE, FI).
  - Die Länderbestätigungen fehlen für diejenigen Länder, wo LIXIM Patch nicht auf dem Markt ist.
  - Das Arzneimittel wird in beiden (DE, FI) Ländern nicht vergütet.
  - Der Preis in Deutschland konnte überprüft werden (überprüft am 03.03.25).
  - Der Preis in Finnland konnte nicht überprüft werden.
  - Anhang 4 des Handbuchs betreffend die SL wurde korrekt ausgefüllt.
- 
- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
  - zu einem berechneten FAP von:  
Pfl. 70 mg, Btl 7 Stk. | Fr. 13.18

- da im Rahmen eines GÄLs keine Preiserhöhung umgesetzt wird, gilt der bisherig gelistete FAP für LIXIM Patch:

Pfl. 70 mg, Btl 7 Stk.	Fr. 13.17
------------------------	-----------
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Pfl. 70 mg, Btl 7 Stk.	Fr. 13.17	Fr. 24.30
- mit einer Limitierung:  
*„Pro Ereignis wird eine Packung vergütet.“*,
- ohne Auflagen.