






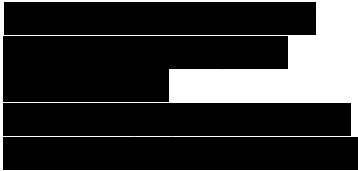
1 TITELBLATT

Abschlussbericht

Titel der Studie	Placebo-kontrollierte, explorative Pilotstudie zur Untersuchung der Wirkung und des Wirkungseintritts von Traumaplant® bei belastungsinduzierten Mikrotraumata des Skelettmuskels (DOMS; delayed onset muscle soreness)
Prüfpräparat	Traumaplant®
Indikation	Mikrotraumata des Skelettmuskels (DOMS)
Sponsor	Cassella-med GmbH & Co. KG Gereonsmühlengasse 1 50670 Köln
Studiencode	KLF/K/019811
EudraCT-Nr.:	2011-004089-13
Studienbeginn (FSFV)	16.10.2012
Studienabschluss (LSLV)	20.12.2012
Hauptprüfer	   
Autor des Abschlussberichts	
Version / Datum des Berichts	Final vom 22.11.2013

Die vorliegende Studie wurde nach den Prinzipien des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki 2008), der Leitlinien zur guten klinischen Praxis (CPMP/ICH/135/95; Topic E6 (R1)), dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) und der GCP-V durchgeführt. Die Erstellung des vorliegenden Abschlussberichts wurde gemäß der ICH-E3 Leitlinie (International Conference on Harmonization; Guideline for Industry Structure and Content of Clinical Study Reports; December 1995, issued as CPMP/ICH/137/95) durchgeführt.

2 SYNOPSIS

Sponsor	Cassella-med GmbH & Co. KG
Prüfpräparat	Traumaplant® / Placebo
Zusammensetzung des Prüfpräparates	<p>10g Traumaplant® enthalten 1g Zubereitung aus frischem <i>Symphytum x uplandicum</i>-Kraut (2-3:1) [Beinwell-Zubereitung] bestehend aus:</p> <p>0,4g Presssaft aus frischem <i>Symphytum x uplandicum</i>-Kraut (3-8:1) und 0,6g Auszug aus dem Pressrückstand aus frischem <i>Symphytum x uplandicum</i>-Kraut (3-10:1); Auszugsmittel: Ethanol 30% (V/V).</p> <p>Placebo:</p> <p>Wirkstoffe: Keine (kein anteiliger Volumenausgleich durch die sonstigen Bestandteile).</p>
Titel der Studie	Placebo-kontrollierte, explorative Pilotstudie zur Untersuchung der Wirkung und des Wirkungseintritts von Traumaplant® bei belastungsinduzierten Mikrotraumata des Skelettmuskels (DOMS; delayed onset muscle soreness).
Hauptprüfer, Prüfzentrum	
Studienzeitraum	Einschluss erster Proband: Oktober 2012 Abschluss letzter Proband: Dezember 2012
Studiendauer	1-2 Tage pro Studienteilnehmer
Zielkriterien	<ol style="list-style-type: none">1. Unterschied Verum/Placebo bzgl. Änderung der Druckschmerzschwelle (pressure pain threshold; PPT)2. Unterschied Verum/Placebo bzgl. Bewegungsschmerz im Oberarm (Visuelle Analog-Skala; VAS)3. Unterschied Verum/Placebo bzgl. schmerzfreier Beweglichkeit im Ellbogengelenk (Winkelmesser)4. Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse (UE)5. Globale Beurteilung der Wirkung bzw. der Verträglichkeit durch Prüfer und Proband
Methoden/Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none">• beidseitige Belastung der Oberarmmuskulatur (M. biceps brachii) bis zur muskulären Erschöpfung• Untersuchungszeitpunkte: basal (vor muskulärer Belastung zu Visite V1); basal

(24 bis 48 Stunden nach Belastung zu Visite V2); 15, 30, 60, 120, 240 Minuten nach Auftragen des Prüfpräparats/Placebos

- Messung der Druckschmerzschwelle an 3 definierten Messpunkten einer gedachten Linie vom medialen Punkt der Ellenbeuge zum Humeruskopf über den Muskelbereich mittels Algometer:

Messpunkt 1: Höchster Punkt des Bizeps des Armes
(angespannter Zustand)

Messpunkt 2: 4 cm cranial von Messpunkt 1

Messpunkt 3: 4 cm caudal von Messpunkt 1

- Bestimmung des Bewegungsschmerzes im Oberarm zu den Untersuchungszeitpunkten mittels VAS
- Bestimmung der schmerzfreien Beweglichkeit im Ellbogengelenk mittels Winkelmesser
- Globale Beurteilung der Wirkung und Verträglichkeit

Statistische Methodik / Biometrie

- Alle Zielvariablen wurden mit Methoden der explorativen Datenanalyse untersucht und deskriptiv ausgewertet. In Abhängigkeit von der Skalierung der Parameter wurden für metrische Daten die statistischen Kenngrößen (Fallzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Extrema und Quartile) und für ordinale oder nominale Daten die Häufigkeitsverteilungen angegeben. Metrische Daten konnten nach inhaltlichen Kriterien gruppiert und wie ordinale Daten analysiert werden. Ordinale Score-Werte wurden zusätzlich wie metrische Daten untersucht, wenn es das Skalenniveau inhaltlich zuließ.
- Der Vergleich der Zielvariablen sowie deren Veränderungen zwischen den Studiengruppen erfolgte mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test und wurde somit über die Rangsummen geführt. Veränderungen der Variablen innerhalb der Studiengruppen wurden mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test geprüft. Der Vergleich von Anteilswerten wurde mittels Chi²-Test geführt, bei Vergleichen mit mehr als 5 Kategorien mittels U-Test. Aufgrund der kleinen Fallzahlen wurden exakte Test angewandt.
- Parametrische Verfahren ergänzten die Auswertung, wenn die Skalierung der Beobachtungsmesswerte dies rechtfertigte. Die Testergebnisse der parameterischen Verfahren dienten nur der Bestätigung der nichtparametrischen Prüfergebnisse und der Interpretation quantitativer Kennzahlen. Die Ergebnisse beider Testverfahren wurden verglichen und wesentliche Abweichungen in deren statistischen Aussagen diskutiert.
- Die Einflüsse der Baseline-Werte auf die Veränderung von Zielvariablen wurden mittels Varianzanalyse geprüft. Für die Analyse des zeitlichen Verlaufes von Variablen mit mehreren Messzeitpunkten wurde in der

explorativen Analyse die Varianzanalyse für wiederholte Messungen angewendet.

- Die Analyse zur Verträglichkeit wurde für alle Probanden geführt, bei denen das Prüfpräparat aufgetragen wurde und für die Verträglichkeitsparameter erfasst wurden, unabhängig von der Erhebung von Wirksamkeitsparametern.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Zielkriterien

- Die statistische Analyse der beiden Anwendungen auf dem stärker bzw. weniger stark schmerzenden Oberarm der Probanden im Cross-Over-Design lieferte starke und statistisch signifikante Carry-Over-Effekte. Damit sind Wechselwirkungen zwischen den Anwendungen anzunehmen, weshalb zur Beurteilung der Wirkung die erste Anwendung der Prüfpräparate dient, die auf dem stärker schmerzenden Oberarm erfolgte.
- In der Gesamtpopulation der behandelten Probanden unterscheiden sich die Verum-Gruppe und Placebo-Gruppe statistisch signifikant hinsichtlich der Responder-Anzahl mit mindestens 50%iger Verbesserung der Druckschmerzschwelle, gemessen am höchsten Punkt des Oberarmbizeps, nach einer Wirkdauer von 120 min ($p_{\text{exF}} = 0,039$). Der Anteil an Respondern liegt in der Verum-Gruppe bei 72,7% (Placebo-Gruppe = 25%).
- Der Bewegungsschmerz in den Oberarmen, erhoben mittels VAS, unterscheidet sich sowohl hinsichtlich der absoluten als auch relativen Veränderungen statistisch signifikant ($p_{\text{Uex}} = 0,015$ und $p_{\text{Uex}} = 0,012$) zwischen der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe nach einer Wirkdauer von 240 min.
- Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Anwendung des Verumpräparates und der des Placebos zeigte der Responderanteil mit mindestens 10%iger Verbesserung nach 120 min Wirkdauer ($p_{\text{exF}} = 0,037$).
- Die Analyse beider Zielvariablen, sowohl die der Druckschmerzschwelle als auch die des Bewegungsschmerzes, lässt ab einer Einwirkzeit von 30 Minuten eine tendenzielle Überlegenheit des Verumpräparates im Vergleich zu Placebo vermuten.
- Die Ergebnisse der Analyse der schmerzfreien Beweglichkeit im Ellbogengelenk im Verlauf der Untersuchungen haben aufgrund der geringen Veränderungen keine klinische Relevanz
- Es bestehen zwischen der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede in den globalen Beurteilungen der Wirkung, weder seitens des Prüfers noch der Probanden.
- Es traten keine unerwünschten Ereignisse und keine

unerwarteten Arzneimittelwirkungen (UAW) auf. Global wurde die Verträglichkeit vom Prüfer bei allen Probanden mit „sehr gut“ und von 23 von 24 Probanden (95,8%) mit „sehr gut“ beurteilt. Ein Proband bewertete die Verträglichkeit mit „gut“.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die Wirkung von Traumaplant® nach einer Einwirkzeit von etwa 15 bis 30 min von der des Placebopräparates beginnt, sich zu unterscheiden. Eine statistisch signifikante Überlegenheit von Traumaplant® gegenüber Placebo tritt bei der Untersuchung der Druckschmerzschwelle (50%ige Verbesserung; $p_{\text{exF}} = 0,039$) nach 120-minütiger Wirkdauer sowie bei der Erfassung des Bewegungsschmerzes nach einer Einwirkzeit von 240 Minuten (absolut: $p_{\text{Uex}} = 0,015$; relativ: $p_{\text{Uex}} = 0,012$) auf. Eine statistisch signifikante Verbesserung des Bewegungsschmerzes erfuhren 66,7% der Probanden, bei denen Traumaplant® angewendet wurde, bereits nach 15 Minuten (Placebo-Gruppe = 16,7%; $p_{\text{Uex}} = 0,036$).

Im Verlauf der Pilotstudie konnte eine sehr gute Verträglichkeit von Traumaplant® nachgewiesen werden.

Die in dieser Pilotstudie ermittelten statistischen Signifikanzen sowie die gefundenen Tendenzen begründen die Vermutung, dass das Arzneimittel Traumaplant® im Vergleich zu einem Placebo einen schnelleren Wirkungseintritt aufweist und die Symptomatik von belastungsinduzierten Mikrotraumata des Skelettmuskels (DOMS) innerhalb der ersten vier Stunden reduziert.