



Bundesinstitut  
für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

# Zubereitungen aus Azelastin und Fluticasonpropionat



Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht  
11. Juli 2023

# Antrag und Hintergrund

**Aktueller Antrag ist ein Folgeantrag** und betrifft die Entlassung aus der Verschreibungspflicht für die Kombination aus Azelastin und Fluticason zur Behandlung der schweren saisonalen allergischen Rhinitis

**Gleichlautender Antrag auf Freistellung** vom gleichen Antragsteller [REDACTED] wurde auf der **86. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses (SVA)** für Verschreibungspflicht am **25. Januar 2023** diskutiert

- Antrag fand im Ausschuss nicht die erforderliche Mehrheit der anwesenden Stimmberechtigten

# Wirkstoff und pharmakologische Wirkung

## Fluticasonpropionat

- synthetisches Kortikosteroid mit einer hohen Affinität für den Glukokortikoidrezeptor und einer stark entzündungshemmenden Wirkung
- 3-5fach potenter als Dexamethason

## Azelastin

- Phthalazinonderivat
- wirkt selektiv H1-antagonistisch und mastzellstabilisierend

Die Kombination beider Substanzen bewirkt aufgrund der entzündungshemmenden Wirkung bei nasaler Applikation eine Linderung der Symptome der allergischen Rhinitis.

# Zulassungsstatus und Indikationen in Deutschland

- derzeit **vier zugelassene Arzneimittel** mit der Wirkstoffstoffkombination:

## **Zwei Arzneimittel:**

„Zur Linderung der Symptome der mittelschweren bis schweren saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis, wenn eine Monotherapie entweder mit einem intranasalen Antihistaminikum oder einem Glukokortikoid nicht als ausreichend erachtet wird.“

- zur Anwendung bei Kindern ab 12 Jahren, keine Erstlinientherapie

## **Zwei weitere Arzneimittel:**

„Zur symptomatischen Behandlung von schwerer saisonaler allergischer Rhinitis bei Erwachsenen“.

- zur Anwendung ab 18 Jahren, Erstlinientherapie
- beruhend auf dieser Indikation strebt der Antragsteller einen OTC-Status an

# Weitere regulatorische Aspekte I

- **Monokomponenten** sind zur nasalen Anwendung mit Einschränkungen von der Verschreibungspflicht ausgenommen

## AMVV-Position:

### „Fluticason und seine Ester

– ausgenommen Fluticasonpropionat zur intranasalen Anwendung bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis, nach der Erstdiagnose einer saisonalen allergischen Rhinitis durch einen Arzt, in einer Tagesdosis bis zu 200 Mikrogramm Fluticasonpropionat, sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen angegeben ist, dass die Anwendung auf Erwachsene beschränkt ist –“

- positives Votum des SVA auf seiner 72. Sitzung im Juli 2014

# Weitere regulatorische Aspekte II

## **AMVV-Position:**

### **„Azelastin**

- ausgenommen zur intranasalen Anwendung zur Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab dem vollendeten 6. Lebensjahr –
- ausgenommen zur Anwendung am Auge –“
- Schweregrad der zu behandelnden Rhinitis wird durch die derzeitigen Positionsformulierung der Monokomponenten nicht vorgegeben

# Nebenwirkungen und Risiken

## EudraVigilance-Datenbank (Bezug: Europäischer Wirtschaftsraum):

- Azelastin/Fluticason, nasale Anwendung:
  - 393 Fälle insgesamt, davon 80 schwerwiegend (= 20%)
  - häufigste, als schwerwiegend gemeldete Reaktionen: Dyspnoe (11%), Schwindel (9%), Husten (8%) und Epistaxis sowie Kopfschmerzen (und einige weitere Reaktionen je 6%)
- Fluticason, nasale Anwendung:
  - 777 Fälle insgesamt, davon 261 schwerwiegend (= 34%)
  - häufigste, als schwerwiegend gemeldete Reaktionen: Epistaxis (10%), Dyspnoe (9%), Kopfschmerzen (8%) sowie Anosmie und Schwindel (je 5%)

# Diskussion I – Selbstdiagnose und Therapie

- **Antragsteller:**
  - Beurteilung des Schweregrads der allergischen Rhinitis (AR) beruht auf subjektiver Wahrnehmung/Angaben der Patienten
  - Schweregrad der Erkrankung kann mit Hilfe der ARIA-Leitlinie<sup>1</sup> von Patienten leicht beurteilt und adäquat eingestuft werden
- **BfArM:**
  - zweifelhaft, dass Patienten die Leitlinie, die sich primär an medizinisches Fachpersonal wendet, kennen und nutzen
  - zweifelhaft, dass Patienten Rhinitisschweregrad selbst korrekt als „schwer“ beurteilen können und die Kombination zulassungskonform einsetzen
  - Therapieanpassung in Abhängigkeit von der Symptomkontrolle in Eigenregie der Patienten erscheint fraglich

<sup>1</sup> Bousquet et al. 2008



# Diskussion II – Selbstdiagnose und Therapie

- **Antragsteller:**
  - Mehrheit der AR-Patienten befolgt keine Richtlinien oder ärztlichen Verschreibungen<sup>2</sup>
  - schwere Rhinitis ist keine schwere Erkrankung, die einer ärztlichen Supervision bedarf
- **BfArM:**
  - mangelnde Therapietreue (leider) bei vielen Erkrankungen zu beobachten, ist aber keinen Grund für den OTC-Status bestimmter Therapieoptionen
  - schwere Rhinitis nicht lebensbedrohlich aber u.a. durch signifikante Einschränkung täglicher Aktivitäten/ des Alltagslebens gekennzeichnet
  - hohe Rate an Komorbidität, AR gilt als schwerwiegendster Risikofaktor für die Entwicklung eines allergischen Asthmas
  - ärztliche Therapiesteuerung sinnvoll

<sup>2</sup> Bousquet et al. 2020

# Diskussion III – Vermeidung von Komorbidität

- **Antragsteller:**
  - Nachweis (USA), dass Einsatz der Fixkombination Azelastin/Fluticason zur AR-Therapie im Vergleich zu freien Kombinationen Asthmakontrolle verbessert und Verbrauch von Asthmamedikamenten wesentlich reduziert
    - Studie von Harrow et al. (2016) – Daten basieren auf Humana-Datenbank für Verwaltungskostenabrechnung von Versicherten
- **BfArM:**
  - Daten belegen keine verbesserte Asthmakontrolle durch Fixkombination
  - Auswertung beschreibt lediglich höhere Verordnungszahlen sowie Kosten im Zusammenhang einer Asthmatherapie bei Patienten, die mit einer freien Kombination behandelt wurden – Ursache dafür unklar
  - keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen hinsichtlich des Umfanges von Arztkontakten/ Inanspruchnahme von Notfallaufnahmen -> spricht gegen schlechtere Asthmakontrolle in Gruppe ohne Fixkombination

# Diskussion IV – Nebenwirkungen

- **Antragsteller** (firmeneigene Pharmakovigilanz-Datenbank):
  - deutlich höherer Anteil von schwerwiegenden Nebenwirkungen für die Fluticason-Monotherapie (43,1%) im Vergleich zur Kombination (7,8%)
  - Ursache sei nicht bekannt
- **BfArM:**
  - kein entsprechend hoher Anteil von Fällen mit schwerwiegenden Nebenwirkungen in der EudraVigilance-Datenbank:
    - Fluticason: 34% (261 von 777 Meldungen)
    - Kombination: 20% (80 von 393 Meldungen)
    - am häufigsten gemeldete schwerwiegende Reaktionen sind für beide ähnlich u.a. Epistaxis, Dyspnoe, Kopfschmerzen und Schwindel
  - o.g. Zahlen wurden bereits auf 86. SVA-Sitzung vom Antragsteller präsentiert – schwerwiegende Fälle überwiegend Fälle von Nasenbluten

# Zusammenfassung

- BfArM hält **schwere allergische Rhinitis (weiterhin) nicht für die Selbstmedikation geeignet** – insbesondere bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf sollte eine ärztliche (Therapie-)Begleitung erfolgen
- BfArM empfiehlt, den **Antrag auf partielle Freistellung** von der Verschreibungspflicht für die Wirkstoffkombination aus Azelastin und Fluticasonpropionat und eine entsprechende Änderung der AMVV **abzulehnen**
- sofern für eine Freistellung votiert wird, sollte die **Positionsformulierung** die bestehenden Regelungen in der AMVV zu Fluticason berücksichtigen

# Vorschlag Positionsformulierung – Zubereitung aus Azelastin und Fluticasonpropionat

## Vorschlag Antragsteller:

„Zur symptomatischen Behandlung der schweren saisonalen allergischen Rhinitis bei Erwachsenen, nach der Erstdiagnose einer (schweren) saisonalen allergischen Rhinitis durch einen Arzt“

## Empfehlung des BfArM (Abstimmungsgrundlage):

– ausgenommen zur intranasalen Anwendung bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung der schweren saisonalen allergischen Rhinitis, nach der Erstdiagnose einer schweren saisonalen allergischen Rhinitis durch einen Arzt, in einer Tagesdosis bis zu 200 Mikrogramm Fluticasonpropionat, sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen angegeben ist, dass die Anwendung auf Erwachsene beschränkt ist –