

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Mepolizumab

Vom 19. Mai 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss	17
6.	Anhang	22
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	22
B.	Bewertungsverfahren	26
1.	Bewertungsgrundlagen	26
2.	Bewertungsentscheidung.....	26
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
2.2	Nutzenbewertung	26
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	28
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	33
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	33
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34

5.1	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	34
5.2	Stellungnahme des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA)	80
5.3	Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga e.V.	86
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie – DGRh	92
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	109
D.	Anlagen	113
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	113
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	126

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Mepolizumab (Nucala) wurde am 1. Februar 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 12. November 2021 hat GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. November 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Mepolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Mepolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mepolizumab (Nucala) gemäß Fachinformation

Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.05.2022):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab als Zusatzbehandlung ist:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Mepolizumab sind für die Behandlung der EGPA systemische Kortikosteroide (Prednisolon, Prednison und Methylprednison) zugelassen. Die genannten Kortikosteroide sind sowohl für Erwachsene, als auch für Jugendliche und Kinder zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt eine Plasmapherese in Betracht.
- zu 3. Zur Behandlung der EGPA liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist limitiert. Mangels randomisierter kontrollierter Studien orientieren sich die Empfehlungen zur Behandlung der EGPA vorwiegend an der

Datenlage zu anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) und der klinischen Erfahrung von Fachexperten^{2,3,4,5}.

In Leitlinien wird zwischen der Therapie zur Remissionsinduktion und einer darauffolgenden remissionserhaltenden Therapie unterschieden. Zudem richten sich die jeweiligen Behandlungsoptionen wesentlich nach dem Schweregrad der Erkrankung, d.h. ob ein organ- oder lebensbedrohliches Erkrankungsstadium vorliegt oder nicht. Zur Einleitung der Remission werden regelhaft Kortikosteroide eingesetzt, die in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung zunächst hoch dosiert eingesetzt werden sollen. Die Kortikosteroide werden zudem gegebenenfalls mit einer immunsuppressiven Therapie kombiniert. Insbesondere bei lebensbedrohlichen oder organschädigenden Manifestationen der EGPA wird der Einsatz von Cyclophosphamid und unter Umständen auch Rituximab empfohlen.

In der remissionserhaltenden Therapie wird eine möglichst niedrige Dosierung oraler Kortikosteroide (OCS) angestrebt, um entsprechende Nebenwirkungen zu vermeiden. Auch in dieser Behandlungsphase wird gegebenenfalls zusätzlich eine immunsuppressive Therapie empfohlen.

Als mögliche Wirkstoffe für eine immunsuppressive Therapie im Rahmen der EGPA werden Cyclophosphamid, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Azathioprin und Rituximab aufgeführt. Ob und welche Immunsuppressiva eingesetzt werden, ist neben der Schwere und der Behandlungsphase auch von der Art der Symptome abhängig, insbesondere ob vorwiegend vaskulitische oder eosinophile Manifestationen im Vordergrund stehen.

Weiterhin geht in die Therapieentscheidung der Krankheitsverlauf mit ein, d. h. ob es sich um eine neu auftretende, (wiederholt-)rezidivierende oder eine refraktäre Erkrankung handelt. Laut der deutschen S1 Leitlinie² können nicht schwere Rezidive durch eine Dosiserhöhung der OCS alleine oder auch der immunsuppressiven Erhaltungstherapie behandelt werden. Bei einem wiederholt auftretenden, nicht schweren Rezidiv sollten eine Dosiserhöhung der bestehenden remissionserhaltenden Therapie oder gegebenenfalls ein Wechsel auf eine andere immunsuppressive Substanz erfolgen. Die Behandlung der refraktären oder wiederholt rezidivierenden EGPA erfolgt patientenindividuell nach Entscheidung des in der Behandlung von Vaskulitiden erfahrenen Arztes unter Berücksichtigung aller vorhandenen, zuvor beschriebenen Therapieoptionen.

In der Gesamtschau wird für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs

² Schirmer et al. für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2017; 76 (Suppl 3):S77-S104

³Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-1594.

⁴Mendel A, et al. CanVasc Consensus Recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 update. *J Rheumatol* 2021;48(4):555-566.

⁵Chung SA, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(8):1366-1383.

als zweckmäßig erachtet, in der Kortikosteroide gegebenenfalls in Abhängigkeit des Schweregrads der Erkrankung, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs mit einer immunsuppressiven Therapie kombiniert werden sollen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind ausschließlich Kortikosteroide zugelassen. Die in Leitlinien genannten Immunsuppressiva - Cyclophosphamid, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Azathioprin und Rituximab - sind für die Behandlung der EGPA zwar nicht zugelassen, werden jedoch im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als geeignete Komparatoren erachtet.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung der genannten Wirkstoffe in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

Die Plasmapherese wird nicht als regelhafter Teil der patientenindividuellen Therapie angesehen, da sie nur als Akuttherapie bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung aufgrund einer aktiven rapid progressiven Glomerulonephritis oder bei pulmonaler Hämorrhagie erwogen werden kann. Zudem ist der Stellenwert der Plasmapherese in der Therapie der AAV derzeit unklar.

Für die Behandlung von Kindern ab 6 Jahren sowie Jugendlichen mit EGPA liegt keine spezifische Evidenz vor. In der europäischen pädiatrischen Leitlinie⁶ wird für das vorliegende Anwendungsgebiet auf das allgemeine Vorgehen bei Vaskulitiden bei Kindern verwiesen. Unter Berücksichtigung der schriftlichen Äußerungen der Fachgesellschaften zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich für Kinder mit EGPA ableiten, dass sich die Therapiestrategien an denen des Erwachsenenalters orientieren. Demnach wird es insgesamt als gerechtfertigt angesehen, für Kinder und Jugendliche keine gegenüber Erwachsenen mit EGPA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapie-Initiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

⁶ De Graeff N, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(4):656-671

2.1.3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mepolizumab wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V die Studie MIRRA vor. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie zum Vergleich von Mepolizumab mit Placebo jeweils zusätzlich zu einem oralen Glukokortikoid (OCS) und gegebenenfalls einem Immunsuppressivum bei Erwachsenen mit vor mindestens sechs Monaten diagnostizierter EGPA. Die EGPA-Diagnose basierte auf der Anamnese oder dem Vorhandensein von Asthma und Eosinophilie sowie mindestens zwei weiteren EGPA-Merkmalen. Eingeschlossen wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit aktiver Erkrankung als auch solche mit einer Historie einer rezidivierenden⁷ oder refraktären⁸ Erkrankung. Bei 71 % im Vergleichs- und 54 % im Mepolizumab-Arm lag bei Studienbeginn eine aktive EGPA vor (BVAS > 1).

Kinder und Jugendliche sowie Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher EGPA waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Es liegen somit keine Daten zu diesen vom Anwendungsgebiet umfassten Teilpopulationen vor.

Insgesamt wurden 136 Patientinnen und Patienten einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab (N = 68) oder Placebo (N = 68) randomisiert zugeteilt. In beiden Armen erhielten die Patientinnen und Patienten eine Basistherapie, bestehend aus OCS ($\geq 7,5$ mg/Tag), deren Dosierung im Studienverlauf angepasst werden konnte und gegebenenfalls einem Immunsuppressivum. Immunsuppressiva (z. B. Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Azathioprin) konnten im Rahmen der Studie nur eingesetzt werden, sofern die Dosierung mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Studienende stabil gehalten wurde. Die Behandlung mit Cyclophosphamid und Rituximab war nicht erlaubt.

Als Endpunkte wurden unter anderem die Remissionsdauer und der Anteil an Patientinnen und Patienten in Remission erfasst. Eine Remission war in der Studie MIRRA definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

⁷ ≥ 1 bestätigtes EGPA-Rezidiv (d. h. Notwendigkeit einer OCS-Dosiserhöhung, Initiierung oder Dosiserhöhung einer immunsuppressiven Therapie oder Krankenhausaufenthalt) innerhalb der letzten 2 Jahre, das ≥ 12 Wochen vor dem Screening auftrat, bei einer OCS-Dosis $\geq 7,5$ mg/Tag

⁸ Nichterreichen einer Remission (BVAS=0 und OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag) innerhalb der letzten 6 Monate nach Induktionstherapie mit einer Standardbehandlung, die mindestens 3 Monate lang verabreicht wurde oder Wiederauftreten der EGPA-Symptome während dem Ausschleichen von OCS (Dosis $\geq 7,5$ mg/Tag) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen der Basistherapie erhielten zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten OCS. Zusätzlich wurden im Interventionsarm bzw. Vergleichsarm 60 % bzw. 46 % der Patientinnen und Patienten mit einem Immunsuppressivum behandelt. Eine Behandlung mit Immunsuppressiva war nur erlaubt, wenn die Therapie bereits vor Studienbeginn initiiert und die Dosierung stabil gehalten wurde. Demnach stand der Studienärztin oder dem Studienarzt zu Studienbeginn keine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung, die den Patientinnen und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt einer Anpassung bedurft hätten, eine solche patientenindividuelle Therapieoptimierung ermöglicht hätte. Für wie viele Patientinnen und Patienten, v.a. diejenigen mit einer aktiven EGPA zu Studienbeginn, eine Optimierung der Therapie angezeigt gewesen wäre, ist anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten nicht abschätzbar.

Auch im Studienverlauf war eine Anpassung der Therapie, d.h. sowohl eine Änderung der Dosierungsanpassungen als einen Wechsel bzw. die Initiierung einer Therapie, zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome ohne permanenten Abbruch der Studienmedikation ausschließlich bei den OCS und nicht bei den Immunsuppressiva erlaubt.

Darüber hinaus deuten die vorgelegten Subgruppenanalysen für das Merkmal Immunsuppressivum als Begleitbehandlung (ja/nein) darauf hin, dass eine immunsuppressive Therapie möglicherweise Rezidive vorbeugt bzw. zur Remission geführt hätte. Diesen Subgruppenanalysen zufolge ist der Vorteil von Mepolizumab beim Endpunkt Remission bei Patientinnen und Patienten ohne Immunsuppressivum als Begleitbehandlung ausgeprägter als bei Patientinnen und Patienten mit Immunsuppressivum. Vollständige Daten zur Subgruppenanalyse wurden jedoch nicht vorgelegt.

Außerdem wird aufgrund der geringen Remissionsrate im Kontrollarm angenommen, dass bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten eine Anpassung oder Initiierung einer immunsuppressiven Therapie angezeigt gewesen wäre. Nach der Remissions-Definition der EULAR, d.h. fehlende Krankheitsaktivität (BVAS = 0) und OCS-Dosis ($\leq 7,5$ mg/Tag) befanden sich zu Studienbeginn lediglich sechs Patientinnen und Patienten, davon zwei im Kontrollarm in einer vollständigen Remission. In der Studienbeschreibung wurde nicht dargelegt, warum bei den übrigen Patientinnen und Patienten über die Anpassung der OCS-Dosis hinaus keine Anpassung oder Neuitiierung der Therapie mit den übrigen Immunsuppressiva sachgerecht gewesen wäre.

In der Gesamtschau besteht eine so große Unsicherheit, ob zumindest für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Initiierung oder Anpassung der immunsuppressiven Therapie angezeigt gewesen wäre, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie insgesamt als nicht ausreichend umgesetzt angesehen wird. Daher kann die Studie MIRRA nicht herangezogen werden und es liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.1.4. Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Mepolizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche

Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs bestimmt. Als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie werden Glukokortikoide erachtet, die gegebenenfalls mit einem Immunsuppressivum kombiniert werden sollen. Eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein.

Vorgelegt wurde die randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie MIRRA, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab mit Placebo bei Erwachsenen mit EGPA ohne organ- oder lebensbedrohliches Erkrankungsstadium verglichen wurde. Im Rahmen der Basistherapie erhielten zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten OCS. Die Dosierung der OCS konnte im Studienverlauf nach Bedarf angepasst werden. Eine Behandlung mit Immunsuppressiva war in der Studie MIRRA erlaubt, aber nur unter der Voraussetzung, dass die immunsuppressive Therapie bereits vor Studieneinschluss begonnen und die Dosierung über den gesamten Studienverlauf stabil gehalten wurde. Die Initiierung oder Anpassung einer immunsuppressiven Therapie war sowohl zu Studienbeginn als auch im Verlauf der Studie nicht möglich. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Informationen besteht eine so große Unsicherheit, ob zumindest für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Initiierung oder Anpassung der immunsuppressiven Therapie angezeigt gewesen wäre, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie insgesamt als nicht ausreichend umgesetzt angesehen wird. Daher kann die Studie nicht herangezogen werden und es liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation zugrunde. Allerdings wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten als unsicher bewertet. Dies begründet sich durch sowohl über- als auch unterschätzende Aspekte unklarer Größenordnung und unsichere Anteilswerte aus Literaturangaben für Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA aus der Gesamtpopulation mit EGPA in Deutschland.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nucala (Wirkstoff: Mepolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mepolizumab sollte durch in der Therapie mit EGPA erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Mepolizumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich überprüft werden. Bei Patientinnen und Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln, sollte ebenfalls

überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Mepolizumab in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Patientenindividuelle Basistherapie^a				
Methylprednisolon	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
Prednison	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs ^b				
Methylprednisolon	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
Prednison	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
^a Zusätzlich zu Kortikosteroiden und Mepolizumab können Patientinnen und Patienten gegebenenfalls mit Immunsuppressiva behandelt werden. Diese sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden daher bei den Kosten nicht berücksichtigt. ^b Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie stellen Kortikosteroide gegebenenfalls mit Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin) geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Immunsuppressiva sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.				

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Dosierung der oralen Kortikosteroide wird im Verlauf der Behandlung der EGPA patientenindividuell angepasst und folgt keiner konkreten Standarddosierung. Bei Prednison und Prednisolon wurden beispielhaft die Wirkstärken 5 mg und 20 mg dargestellt. Darüber hinaus gibt es Packungen mit einer Wirkstärke von 10 mg und 50 mg, sowie für Prednisolon von 1 mg und 2 mg. Für Methylprednisolon wurde in vergleichbares Vorgehen verfolgt. Hier wurden beispielhaft Packungen mit 4 mg und 32 mg berücksichtigt. Ergänzend gibt es Packungen mit 8 mg, sowie 16 mg Methylprednisolon.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: Kinder mit 6 Jahren: 1,22 m, durchschnittliches Körpergewicht für Kinder mit 6 Jahren: 23,6kg).⁹

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mepolizumab	Patientinnen bzw. Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahre				
	< 40 kg				
	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	13,0	13,0 x 100 mg

⁹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	≥ 40 kg				
	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	13,0	26,0 x 100 mg
	Patientinnen bzw. Patienten ≥ 12 Jahre				
	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	13,0	39,0 x 100 mg
Patientenindividuelle Basistherapie ^a					
Methylprednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs ^b					
Methylprednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich				
^a Zusätzlich zu Kortikosteroiden und Mepolizumab werden Patientinnen und Patienten gegebenenfalls mit Immunsuppressiva behandelt. Diese sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden daher bei den Kosten nicht berücksichtigt. ^b Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie stellen Kortikosteroide gegebenenfalls mit Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin) geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Immunsuppressiva sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mepolizumab 100 mg	3 ILO	3.731,89 €	1,77 €	0,00 €	3.730,12 €
Methylprednisolon 4 mg ¹⁰	100 TAB	29,31 €	1,77 €	1,43 €	26,11 €
Methylprednisolon 32 mg ¹⁰	50 TAB	123,31 €	1,77 €	0,00 €	121,54 €
Prednisolon 5 mg ¹⁰	100 TAB	15,40 €	1,77 €	0,33 €	13,30 €
Prednisolon 20 mg ¹⁰	100 TAB	21,59 €	1,77 €	0,82 €	19,00 €
Prednison 5 mg ¹⁰	100 TAB	16,71 €	1,77 €	0,43 €	14,51 €
Prednison 20 mg ¹⁰	100 TAB	29,25 €	1,77 €	1,42 €	26,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Methylprednisolon 4 mg ¹⁰	100 TAB	29,31 €	1,77 €	1,43 €	26,11 €
Methylprednisolon 32 mg ¹⁰	50 TAB	123,31 €	1,77 €	0,00 €	121,54 €
Prednisolon 5 mg ¹⁰	100 TAB	15,40 €	1,77 €	0,33 €	13,30 €
Prednisolon 20 mg ¹⁰	100 TAB	21,59 €	1,77 €	0,82 €	19,00 €
Prednison 5 mg ¹⁰	100 TAB	16,71 €	1,77 €	0,43 €	14,51 €
Prednison 20 mg ¹⁰	100 TAB	29,25 €	1,77 €	1,42 €	26,06 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der

¹⁰ Festbeitrag

notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mepolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Mepolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. November 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 statt.

Mit Schreiben vom 11. April 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 6. Mai 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
----------------	--------------	----------------------------

Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. April 2022 3. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 10. Mai 2022 (BAnz AT 01.06.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Mepolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2022 (neues Anwendungsgebiet: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Mepolizumab

Beschluss vom: 19. Mai 2022

In Kraft getreten am: 19. Mai 2022

BAnz AT 20.06.2022 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2021):

Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatzbehandlung ist:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-151) und dem Addendum (A22-43) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

ca. 80 - 1130 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nucala (Wirkstoff: Mepolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mepolizumab sollte durch in der Therapie mit EGPA erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Mepolizumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich überprüft werden. Bei Patientinnen und Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln, sollte ebenfalls überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Mepolizumab in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Zusammenfassende Dokumentation

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mepolizumab	16 163,85 € - 48 491,56 €
Patientenindividuelle Basistherapie ²	
<i>Glukokortikoide</i>	
Methylprednisolon	patientenindividuell unterschiedlich ³
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich ³
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich ³
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs ⁴	
<i>Glukokortikoide</i>	
Methylprednisolon	patientenindividuell unterschiedlich ³
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich ³
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich ³

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Zusätzlich zu Kortikosteroiden und Mepolizumab können Patientinnen und Patienten gegebenenfalls mit Immunsuppressiva behandelt werden. Diese sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden daher bei den Kosten nicht berücksichtigt.

³ Die Jahrestherapiekosten sind aufgrund individueller Therapieregime nicht konkret zu beziffern.

⁴ Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie stellen Kortikosteroide gegebenenfalls mit Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin) geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Immunsuppressiva sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Mepolizumab
(neues Anwendungsgebiet: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)**

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 10. Mai 2022 (BAnz AT 01.06.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Mepolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2022 (neues Anwendungsgebiet: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Mepolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2021):

Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatzbehandlung ist:

– Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-151) und dem Addendum (A22-43), sofern nicht anders indiziert.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

ca. 80 bis 1 130 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nucala (Wirkstoff: Mepolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mepolizumab sollte durch in der Therapie mit EGPA erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Mepolizumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich überprüft werden. Bei Patientinnen und Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln, sollte ebenfalls überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Mepolizumab in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mepolizumab	16 163,85 € – 48 491,56 €
Patientenindividuelle Basistherapie²	
<i>Glukokortikoide</i>	
Methylprednisolon	patientenindividuell unterschiedlich ³
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich ³
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich ³

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs⁴

<i>Glukokortikoide</i>	
Methylprednisolon	patientenindividuell unterschiedlich ³
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich ³
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich ³

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

² Zusätzlich zu Kortikosteroiden und Mepolizumab können Patientinnen und Patienten gegebenenfalls mit Immunsuppressiva behandelt werden. Diese sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden daher bei den Kosten nicht berücksichtigt.

³ Die Jahrestherapiekosten sind aufgrund individueller Therapieregime nicht konkret zu beziffern.

⁴ Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie stellen Kortikosteroide gegebenenfalls mit Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin) geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Immunsuppressiva sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Mepolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 5. Mai 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: eosinophile Granulomatose mit Pol



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mepolizumab
- **Handelsname:** Nucala
- **Therapeutisches Gebiet:** eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerFO

Aktuelle Information anlässlich der [Risikobewertung des RKI zu COVID-19](#)

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-747)

Modul 1

(pdf 677,17 kB)

Modul 2

(pdf 781,88 kB)

Modul 3

(pdf 1,20 MB)

Modul 4B

(pdf 4,25 MB)

Modul 4B Anhang 4-G

(pdf 6,49 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/765/>

01.03.2022 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2,00 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Mepolizumab (Nucala)

Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab als Zusatzbehandlung ist:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs

Hinweise zur zVT:

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie Glukokortikoide gegebenenfalls in Kombination mit den Immunsuppressiva Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin als geeignete Komparatoren erachtet.

Stand der Information: November 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 584,52 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2022
 - Mündliche Anhörung: 11.04.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mepolizumab - 2021-12-01-D-747*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: eosinophile Granulomatose mit P

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. April 2022 um 11.30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Mepolizumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.03.2022
Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)	21.03.2022
Deutsche Atemwegsliga e.V.	15.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie – DGRh	21.03.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Herr Diessel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Lukas	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Renninger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Wernitz	nein	ja	nein	nein	nein	ja
Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)						
Herr Prof. Dr. Brehler	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Atemwegsliga e.V.						
Dr. Peter Kardos	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie – DGRh						
Frau Prof. Dr. Holle	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Herr Prof. Dr. Moosig	nein	ja	nein	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab // Nucala
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 01.03.2022 veröffentlichten Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Mepolizumab nachfolgend Stellung.</p> <p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Die Studie MIRRA ist die erste und einzige randomisierte, prospektive, kontrollierte klinische Studie, die systematisch Evidenz von hoher Qualität für die Anwendung eines Arzneimittels zur Behandlung der EGPA, einer „Orphan disease“, generiert hat.</p> <p>Die Studie MIRRA deckt dabei die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) (patientenindividuelle Therapie, bestehend aus oralen Kortikosteroiden (OCS) ggf. in Kombination mit Immunsuppressiva) adäquat ab.</p> <p>Alle in die Studie MIRRA eingeschlossenen Patient*innen erhielten für mindestens 4 Wochen vor Randomisierung eine patientenindividuell optimierte und stabile Therapie, bestehend aus OCS ggf. in Kombination mit einem Immunsuppressivum. Während der Studie war eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patient*innen bei den OCS erlaubt.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einzig OCS erfüllen die Kriterien der ZVT, während Immunsuppressiva nicht für die Therapie der EGPA zugelassen sind. Es liegt bisher keine höherwertige Evidenz für die Wirksamkeit von Immunsuppressiva bei der Therapie der EGPA vor. Auch sind Immunsuppressiva darüber hinaus mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert. Daher spielen sie auch in der Versorgungsrealität - im Vergleich zu OCS - nur eine untergeordnete Rolle.</p> <p>Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie können sie gemäß G-BA gegebenenfalls zusätzlich zu OCS ergänzt werden, wie es in der zugrundeliegenden Studie MIRRA auch umgesetzt wurde. Da die Patient*innen der MIRRA Studie zum Zeitpunkt der Randomisierung bereits seit mindestens 4 Wochen ein stabiles Therapieregime, bestehend aus OCS und ggf. Immunsuppressiva, erhielten, ist davon auszugehen, dass Patient*innen mit Indikation des Einsatzes von Immunsuppressiva, auch individuell adäquat therapiert wurden. Eine darüber hinausgehende Indikation von Immunsuppressiva lag bei dem rekrutierten Patient*innenkollektiv nicht vor, da es sich bei der Zielpopulation von Mepolizumab nicht um eine organ- oder lebensbedrohliche EGPA handelt.</p> <p>Folglich wurden die Patient*innen in der Studie MIRRA, deren EGPA-Erkrankung zum Zeitpunkt des Einschlusses im Durchschnitt bereits 5,5 Jahre andauerte, adäquat behandelt und es lag eine optimierte Therapie zu Studienbeginn vor, denn sonst wäre diese nicht stabil gewesen. Sehr strenge Remissionskriterien sowie eine grundsätzlich mangelnde Wirksamkeit von OCS und Immunsuppressiva führten zu vergleichsweise</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hohen Rezidiv- bzw. geringen Remissionsraten im Kontrollarm. Insgesamt deckt die Studie MIRRA die Versorgungsrealität ab. Für Mepolizumab liegen in Summe ausschließlich positive Effekte vor, welche für eine Wirksamkeit unabhängig von der Begleittherapie und damit für die Robustheit der Ergebnisse sprechen.</p> <p>So konnte mit Mepolizumab (+Basistherapie) unter anderem ein signifikanter und patientenrelevanter Vorteil gegenüber einer alleinigen Basistherapie in der Reduktion von OCS gezeigt werden. Unter Mepolizumab konnte die OCS-Dosis pro Tag bei einem signifikant höheren Anteil an Patient*innen auf $\leq 7,5$ mg, ≤ 4 mg und sogar 0 mg reduziert werden.</p> <p>Zusammenfassend ist aus Sicht von GSK die ZVT in der Studie MIRRA adäquat umgesetzt und auf Basis der beobachteten Effekte zugunsten von Mepolizumab ist die Herleitung eines Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen vollumfänglich möglich.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Am 01.03.2022 wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die IQWiG Nutzenbewertungen (IQWiG Bericht Nr. 1301, 1302, 1306) zu Mepolizumab (Handelsname Nucala) veröffentlicht (¹IQWiG, 2022;²IQWiG, 2022;³IQWiG, 2022).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mepolizumab ist bereits seit dem 02.12.2015 als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, sowie seit dem 27.08.2018 im selben Indikationsgebiet auch für Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren, zugelassen. Am 12.11.2021 wurde Mepolizumab zudem in folgenden drei Indikationserweiterungen zugelassen (⁴GSK, 2021;⁵GSK, 2021):</p> <ul style="list-style-type: none">• Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.• Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).• Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (siehe Abschnitt 5.1). <p>GSK reichte daraufhin am 24.11.2021 für den Wirkstoff Mepolizumab drei Dossiers zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für die Indikationen CRswNP, EGPA und HES beim G-BA ein. Die Verfahren starteten am 01.12.2021 (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-746, 2021-12-01-D-747, 2021-12-01-D-748).</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die IQWiG Nutzenbewertung zur Indikation EGPA (¹IQWiG, 2022).</p> <p>Der Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab in der Indikation EGPA wurde die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie MIRRA zugrunde gelegt. Die Studie beinhaltet patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme von GSK bezieht sich im allgemeinen Teil auf das Ausmaß des Zusatznutzens von Mepolizumab als Zusatzbehandlung für Patient*innen ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA.</p> <p>Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme befinden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Bewertung hinsichtlich folgender Themen:</p> <p>(1) Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <ul style="list-style-type: none">a. Stellenwert von Immunsuppressiva in der ZVTb. Zulassung und Verordnungsfähigkeit von Immunsuppressiva in der EGPAc. Optimierung der Therapied. Subgruppenanalysee. Add-on Design	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>f. Berücksichtigung von Rituximab und Cyclophosphamid</p> <p>(2) Arzneimittelverbrauch und Jahrestherapiekosten</p> <p>(3) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p> <p>a. Mepolizumab</p> <p>b. Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon</p> <p>(4) Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)]</p>	
<p>Gesamtbewertung des Zusatznutzens</p> <p>Mepolizumab stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der EGPA dar und ist als Biologikum die erste zielgerichtete Therapie, die zur Behandlung der EGPA zugelassen ist. Die dieser Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie MIRRA ist die erste und einzige randomisierte, prospektive, kontrollierte klinische Studie, die systematisch Evidenz von hoher Qualität für die Anwendung eines Arzneimittels zur Behandlung der EGPA generiert hat. Die für die Studie verwendeten Einschlusskriterien sind nunmehr zu Diagnosekriterien im klinischen Alltag geworden. Damit hat die Studie einen neuen Standard gesetzt. Darüber hinaus hat sie neue Erkenntnisse für die bei EGPA-Studien zu verwendenden Endpunkte generiert.</p> <p>Der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab bei Patient*innen ab 6 Jahren mit schubförmig-remittierender oder refraktärer EGPA, wird im</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleich zur ZVT (patientenindividuelle Therapie, bestehend aus OCS ggf. in Kombination mit Immunsuppressiva) anhand der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie MIRRA auf Basis statistisch signifikanter Vorteile in der Kategorie Morbidität gezeigt.</p> <p>Die EGPA ist eine seltene immunvermittelte Erkrankung und gekennzeichnet durch Asthma im Erwachsenenalter, Blut- und Gewebeeosinophilie mit Organbeteiligung und Vaskulitis der kleinen Gefäße. Aufgrund des systemischen Charakters der EGPA können fast alle Organe betroffen sein (⁶Trivioli, et al., 2020).</p> <p>Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie der EGPA sind trotz eines hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs sehr begrenzt. Die zur Behandlung empfohlenen Therapien, wie orale Kortikosteroide oder Immunsuppressiva, sind teilweise nicht zugelassen, basieren auf limitierter Evidenz und/oder weisen ein ungünstiges Sicherheitsprofil auf (⁷Mohammad, et al., 2016). Die Nebenwirkungen seien beispielhaft anhand von Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolatmofetil auf der Basis der Übersichtsarbeit von Wang et al. diskutiert (⁸Wang, et al., 2011). So hat Methotrexat eine große Bandbreite möglicher Nebenwirkungen, die bei rheumatologischen Erkrankungen bei ca. 36% der Patienten zum Therapieabbruch führten und bei <2% fatal verliefen. Azathioprin ist ein Purinanalogen und verhindert die DNA-Synthese sich teilender Zellen. Dementsprechend imponieren Veränderungen des Knochenmarks, Infektionen und gastrointestinale Nebenwirkungen. Mycophenolatmofetil greift in die Purinsynthese ein und hat daher ebenfalls die Gefahr für Neutropenie,</p>	<p>Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs bestimmt. Als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie werden Glukokortikoide erachtet, die gegebenenfalls mit einem Immunsuppressivum kombiniert werden sollen. Eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein.</p> <p>Vorgelegt wurde die randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie MIRRA, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab mit Placebo bei Erwachsenen mit EGPA ohne organ- oder lebensbedrohliches Erkrankungsstadium verglichen wurde. Im Rahmen der Basistherapie erhielten zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten OCS. Die Dosierung der OCS konnte im Studienverlauf nach Bedarf angepasst werden. Eine Behandlung mit Immunsuppressiva war in der Studie MIRRA erlaubt, aber nur unter der Voraussetzung, dass die immunsuppressive Therapie bereits vor Studieneinschluss begonnen und die Dosierung über den gesamten Studienverlauf stabil gehalten wurde. Die Initiierung oder Anpassung einer immunsuppressiven Therapie war sowohl zu Studienbeginn als auch im Verlauf der Studie nicht möglich. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Informationen besteht eine so große Unsicherheit, ob zumindest für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Initiierung oder Anpassung der immunsuppressiven Therapie angezeigt gewesen wäre, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie insgesamt als nicht ausreichend umgesetzt angesehen wird. Daher kann die Studie nicht herangezogen werden und es liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Infektionen und gastrointestinale Nebenwirkungen. Es besteht ein Warnhinweis bezüglich Sekundärlymphomen und anderen Sekundärneoplasien wegen der Immunsuppression.</p> <p>Vor diesem Hintergrund konnten zahlreiche positive, signifikante, klinisch relevante und zum Teil erhebliche Effekte von Mepolizumab auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden, darunter die signifikante Erhöhung des Anteils an Patient*innen in Remission sowie die Steigerung der kumulierten Dauer der Remission, welche wie von der Europäischen Liga gegen Rheuma (European League Against Rheumatism, EULAR) empfohlen, über eine inaktive Erkrankung (Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] =0) und Reduzierung der täglichen Kortikosteroiddosis auf $\leq 7,5$ mg definiert wurde. Mit Mepolizumab konnte sogar eine noch striktere Definition der Remission (BVAS =0 und tägliche Kortikosteroiddosis ≤ 4 mg) erreicht werden. Auch konnte bei signifikant mehr Patient*innen eine früh erreichte Remission (bis Woche 24) bis zum Ende des Behandlungszeitraums aufrechterhalten werden. Hervorzuheben ist, dass bei Patient*innen, die mit Mepolizumab behandelt wurden, die Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv und die Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv signifikant verlängert, die Jahresrate an EGPA-Rezidiven signifikant gesenkt und gleichzeitig die OCS-Dosis signifikant reduziert werden konnte. 18% der Patient*innen konnten unter Mepolizumab in den letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode sogar vollständig ohne den Einsatz von OCS behandelt werden, während das in der Kontrollgruppe nur bei 3% der Patienten möglich war.</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weiterhin zeigte sich im SNOT-22, dass ein signifikant größerer Anteil an Patient*innen unter Mepolizumab (38% vs. 21%) eine klinisch relevante Verbesserung der Symptome der chronischen Rhinosinusitis erreichen konnte. Auch die Symptome „Verlust/Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns“, „Post-nasaler Drip“ und „Laufende Nase“ konnten unter Mepolizumab signifikant verbessert werden. Das sehr gute Sicherheitsprofil von Mepolizumab konnte erneut bestätigt werden und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verträglichkeit zu Placebo.</p> <p>Aus Sicht von GSK kann daher für Mepolizumab gegenüber der ZVT bei Patient*innen ab 6 Jahren mit schubförmig remittierenden oder refraktärer EGPA ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11 f.	<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Insgesamt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie MIRRA nicht umgesetzt. Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs ist durch die alleinige Anpassungsmöglichkeit von OCS nicht gegeben. Vielmehr lässt der geringe Anteil an Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, die eine Remission erreichen, sowie die hohe Rezidivrate vermuten, dass bei diesen Patientinnen und Patienten eine Therapieeskalation bzw. Optimierung mit Immunsuppressiva möglich und angezeigt gewesen wäre.</i></p> <p><i>Aus den genannten Gründen sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.“</i></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„[...] In Remission gemäß der EULAR-Definition (BVAS=0 und OCS-Dosis ≤7,5 mg/Tag) befanden sich zu Studienbeginn lediglich 6 Patientinnen und Patienten, davon 2 im Kontrollarm (gemäß der Remissions-Definition des primären Endpunkts befand sich zu Studienbeginn keine Person in Remission). Nur für diese Patientinnen und Patienten und asymptomatische Patientinnen und Patienten (BVAS=0 und OCS-Dosis >7,5 mg/Tag) kann, und das auch nur für den Zeitpunkt des Studienbeginns, davon ausgegangen werden, dass die verabreichte Therapie keiner Eskalation bedurfte.</i></p> <p><i>71 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm hatten zu Studienbeginn jedoch eine aktive EGPA (BVAS ≥ 1). Um beurteilen zu können, ob für die einzelne Patientin / den einzelnen Patienten eine Weiterführung oder eine Anpassung der bestehenden Therapie zu Studienbeginn angezeigt war, ist zusätzlich die Kenntnis über die Therapiephase (Induktion, Erhaltung) sowie die Phase der Erkrankung (rezidivierend oder refraktär) notwendig. Hierzu liegen jedoch keine Angaben vor.</i></p> <p><i>Aufgrund der heterogenen Patientenpopulation (rezidivierende oder refraktäre EGPA), in Kombination mit fehlenden Angaben zur Therapiephase (Induktions- oder Erhaltungsphase) ist nicht abschätzbar, für wie viele Patientinnen und Patienten eine</i></p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Optimierung der immunsuppressiven Therapie zu Studienbeginn angezeigt gewesen wäre.“</i></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„[...] Im Kontrollarm erlitten im Studienverlauf 82 % der Patientinnen und Patienten ≥ 1 Rezidiv und 81 % der Patientinnen und Patienten erreichte während des gesamten Studienverlaufs keine Remission entsprechend der Definition des primären Endpunkts; nach EULAR-Definition der Remission erreichte etwa die Hälfte (53 %) der Patientinnen und Patienten während des gesamten Studienverlaufs keine Remission, obwohl durchaus Anpassungen der OCS-Dosis erfolgten. Aufgrund dieser jeweils hohen Anteile an Patientinnen und Patienten ist anzunehmen, dass eine Anpassung oder Initiierung der immunsuppressiven Therapie im Kontrollarm bei einigen Patientinnen und Patienten angezeigt gewesen wäre.“</i></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„[...] Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen (Merkmal Immunsuppressivum als Begleitbehandlung [ja / nein]) deuten ebenfalls darauf hin, dass eine Therapie mit Immunsuppressiva möglicherweise Rezidiven vorbeugt bzw. zur Remission geführt hätte. Diesen Subgruppenanalysen zufolge ist der Vorteil von</i></p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Mepolizumab beim Endpunkt Remission bei Patientinnen und Patienten ohne Immunsuppressivum als Begleitbehandlung ausgeprägter als bei Patientinnen und Patienten mit Immunsuppressivum als Begleitbehandlung.“</i></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„[...] Unbenommen der genannten Punkte entspricht die alleinige Anpassungsmöglichkeit der OCS in der Studie MIRRA auch unter Berücksichtigung des Hinweises des G-BA zur Therapieanpassung bereits grundsätzlich nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Ein Add-on-Design mit Placebo als Vergleichstherapie ist grundsätzlich zudem nur dann ein angemessenes Design, wenn im Kontrollarm keine weitere Eskalation bzw. Optimierung der Behandlung mehr möglich ist.</i></p> <p><i>[...] Insgesamt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie MIRRA nicht umgesetzt. Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs ist durch die alleinige Anpassungsmöglichkeit von OCS nicht gegeben. Vielmehr lässt der geringe Anteil an Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, die eine Remission erreichen, sowie die hohe Rezidivrate vermuten, dass</i></p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>bei diesen Patientinnen und Patienten eine Therapieeskalation bzw. Optimierung mit Immunsuppressiva möglich und angezeigt gewesen wäre.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Stellenwert von Immunsuppressiva in der ZVT</p> <p>Aus Sicht von GSK ist die ZVT (patientenindividuelle Therapie, bestehend aus OCS ggf. in Kombination mit Immunsuppressiva) in der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie MIRRA adäquat umgesetzt. Dies wird wie folgt begründet:</p> <p>Es fanden drei Beratungsgespräche mit dem G-BA für Mepolizumab zur Behandlung der EGPA statt (2016-B-121, 2017-B-225, 2020-B-287).</p> <p>In der ersten Beratung im Jahr 2016 wurden „orale Glukokortikosteroide“ als ZVT benannt. Zusätzlich merkte der G-BA an, dass „in Abhängigkeit der Symptomatik und des Schweregrades der Erkrankung ggf. eine zusätzliche Therapie nach Maßgabe des Arztes angezeigt [ist]“ (9G-BA, 2016).</p>	<p>Die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist limitiert. Mangels randomisierter kontrollierter Studien orientieren sich die Empfehlungen zur Behandlung der EGPA vorwiegend an der</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch in der zweiten Beratung im Jahr 2017 wurde „eine Basistherapie mit oralen Glukokortikoiden“ als ZVT benannt. Erneut hält der G-BA fest, dass „in Abhängigkeit der Symptomatik und des Schweregrades der Erkrankung ggf. eine zusätzliche Therapie nach Maßgabe des Arztes angezeigt [ist]“, jedoch in der Gesamtschau „für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis beurteilbare Evidenz ausschließlich für orale Glukokortikosteroide [vorliegt], weshalb diese die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.“ (10G-BA, 2017). In beiden Beratungen wurde darauf verwiesen, dass Zulassung und</p>	<p>Datenlage zu anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) und der klinischen Erfahrung von Fachexperten^{15,16,17,18}.</p> <p>In Leitlinien wird zwischen der Therapie zur Remissionsinduktion und einer darauffolgenden remissionserhaltenden Therapie unterschieden. Zudem richten sich die jeweiligen Behandlungsoptionen wesentlich nach dem Schweregrad der Erkrankung, d.h. ob ein organ- oder lebensbedrohliches Erkrankungsstadium vorliegt oder nicht. Zur Einleitung der Remission werden regelhaft Kortikosteroide eingesetzt, die in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung zunächst hoch dosiert</p>

¹⁵ Schirmer et al. für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Z Rheumatol 2017; 76 (Suppl 3):S77-S104

¹⁶ Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016;75(9):1583-1594.

¹⁷ Mendel A, et al. CanVasc Consensus Recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 update. J Rheumatol 2021;48(4):555-566.

¹⁸ Chung SA, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheumatol 2021;73(8):1366-1383.

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen sind (⁹G-BA, 2016;¹⁰G-BA, 2017).</p> <p>In der dritten Beratung im Jahr 2021 wurde eine „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrad der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs“ bestimmt. Der G-BA beschreibt zusätzlich: „Im Rahmen einer klinischen Studie werden Glukokortikoide gegebenenfalls in Kombination mit den Immunsuppressiva Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin als geeignete Komparatoren erachtet. Die Wirkstoffe sollen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie [...] eingesetzt werden.“ (¹¹G-BA, 2021). Erneut weist der G-BA darauf hin, dass die Evidenzlage für die Indikation der EGPA als sehr begrenzt einzuordnen ist und eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung (als Zusatztherapie) verwendeten Arzneimittel besteht (⁹G-BA, 2016;¹⁰G-BA, 2017;¹¹G-BA, 2021).</p> <p>Auch aktuellere Evidenz zur Klassifikation und zum Management der EGPA aus diesem Jahr (¹²Hellmich, et al., 2022) weist explizit darauf</p>	<p>eingesetzt werden sollen. Die Kortikosteroide werden zudem gegebenenfalls mit einer immunsuppressiven Therapie kombiniert. Insbesondere bei lebensbedrohlichen oder organschädigenden Manifestationen der EGPA wird der Einsatz von Cyclophosphamid und unter Umständen auch Rituximab empfohlen.</p> <p>In der remissionserhaltenden Therapie wird eine möglichst niedrige Dosierung oraler Kortikosteroide (OCS) angestrebt, um entsprechende Nebenwirkungen zu vermeiden. Auch in dieser Behandlungsphase wird gegebenenfalls zusätzlich eine immunsuppressive Therapie empfohlen.</p> <p>Als mögliche Wirkstoffe für eine immunsuppressive Therapie im Rahmen der EGPA werden Cyclophosphamid, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Azathioprin und Rituximab aufgeführt. Ob und welche Immunsuppressiva eingesetzt werden, ist neben der Schwere und der Behandlungsphase auch von der Art der Symptome abhängig, insbesondere ob vorwiegend vaskulitische oder eosinophile Manifestationen im Vordergrund stehen.</p> <p>Weiterhin geht in die Therapieentscheidung der Krankheitsverlauf mit ein, d. h. ob es sich um eine neu auftretende, (wiederholt-)rezidivierende oder eine refraktäre Erkrankung handelt. Laut der deutschen S1 Leitlinie² können nicht schwere Rezidive durch eine</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hin: „Nach Veröffentlichung der S1-Leitlinie publizierte Ergebnisse einer prospektiven placebokontrollierten Studie an 55 EGPA Patienten ohne ungünstige prognostische Faktoren (FFS= 0) zeigten allerdings, dass eine Therapie mit Azathioprin über 1 Jahr zusätzlich zu GC im Vergleich zu einer GC Monotherapie <u>keinen</u> Einfluss auf das Rezidivrisiko, den kumulativen GC-Bedarf und die Rate von Asthma- und Sinusitisexazerbationen hat. [...] Zum Einsatz von Methotrexat oder anderen mittelpotenten Immunsuppressiva wie Mycophenolat-Mofetil oder Leflunomid bei der EGPA liegen keine kontrollierten Studien vor. [...] Zusammenfassend ist die Evidenz für eine konventionelle GC-sparende Therapie bei Patienten ohne organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen gering bzw. negativ (Azathioprin).“</p> <p>Auch wenn sich die Definition der ZVT geändert hat, hat sich inhaltlich aus Sicht von GSK nichts an der initialen Vorgabe geändert, dass orale Kortikosteroide, gegebenenfalls ergänzt um Immunsuppressiva, die ZVT darstellen. Dabei ist „gegebenenfalls“ nicht mit einer verpflichtenden Gabe von Immunsuppressiva gleichzustellen. Im Sinne der ZVT war es in der Studie MIRRA vorgesehen, dass die Patient*innen für mindestens 4 Wochen vor Randomisierung ein stabiles Therapieregime, bestehend aus OCS</p>	<p>Dosiserhöhung der OCS alleine oder auch der immunsuppressiven Erhaltungstherapie behandelt werden. Bei einem wiederholt auftretenden, nicht schweren Rezidiv sollten eine Dosiserhöhung der bestehenden remissionserhaltenden Therapie oder gegebenenfalls ein Wechsel auf eine andere immunsuppressive Substanz erfolgen. Die Behandlung der refraktären oder wiederholt rezidivierenden EGPA erfolgt patientenindividuell nach Entscheidung des in der Behandlung von Vaskulitiden erfahrenen Arztes unter Berücksichtigung aller vorhandenen, zuvor beschriebenen Therapieoptionen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs als zweckmäßig erachtet, in der Kortikosteroide gegebenenfalls in Abhängigkeit des Schweregrads der Erkrankung, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs mit einer immunsuppressiven Therapie kombiniert werden sollen.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind ausschließlich Kortikosteroide zugelassen. Die in Leitlinien genannten</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ggf. in Kombination mit einem Immunsuppressivum erhalten, sodass davon auszugehen ist, dass diejenigen Patient*innen, die Immunsuppressiva benötigten, auch welche bekamen. Denn sonst wäre ihr Therapieregime nicht stabil gewesen.</p> <p>Darüber hinaus handelt es sich bei dem dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Patient*innenkollektiv um Patient*innen, die an einer schubförmig-remittierenden oder refraktären, jedoch keiner organ- oder lebensbedrohlichen EGPA leiden. Dementsprechend war es nicht der Ansatz der Studie MIRRA, ein Patient*innenkollektiv zu rekrutieren, das auf hohe bis maximale immunsuppressive Therapien angewiesen ist, deren Einsatz zur Therapie der EGPA zusätzlich nicht mit belastbarer Evidenz belegbar und mit erheblichen Sicherheitsrisiken assoziiert ist (¹³Cohen, et al., 2007;¹⁴Gayraud, et al., 2001;¹⁵Maritati, et al., 2017;¹⁶Moosig, et al., 2013). Folgerichtig hat der G-BA in der Definition der ZVT daher darauf verwiesen, dass die Krankheitsschwere zu berücksichtigen ist (⁹G-BA, 2016;¹⁰G-BA, 2017;¹¹G-BA, 2021).</p> <p>Die Studie MIRRA wird vom IQWiG selbst wie folgt beschrieben: „Bei der RCT MIRRA handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Mepolizumab mit Placebo jeweils zusätzlich zu einem oralen Glukokortikoid (OCS) und gegebenenfalls</p>	<p>Immunsuppressiva - Cyclophosphamid, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Azathioprin und Rituximab - sind für die Behandlung der EGPA zwar nicht zugelassen, werden jedoch im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>Eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapie-Initiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.</p> <p>Eine Behandlung mit Immunsuppressiva war in der Studie MIRRA erlaubt, aber nur unter der Voraussetzung, dass die immunsuppressive Therapie bereits vor Studieneinschluss begonnen und die Dosierung über den gesamten Studienverlauf stabil gehalten</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem Immunsuppressivum bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit EGPA.“ Weiter heißt es: „Zu Studienbeginn erhielten im Interventionsarm bzw. Kontrollarm 41 von 68 (60 %) bzw. 31 von 68 (46 %) der Patientinnen und Patienten ein Immunsuppressivum.“ Mit 46% bis 60% der Patient*innen ist die Vorgabe „gegebenenfalls“ aus Sicht von GSK unstrittig erfüllt.</p> <p>Folglich ist die ZVT aus Sicht von GSK in der Studie MIRRA adäquat umgesetzt, denn in die MIRRA-Studie eingeschlossene Patient*innen sollten seit mindestens 4 Wochen OCS und gegebenenfalls ein Immunsuppressivum in stabiler Dosierung einnehmen. Im Studienverlauf war eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patient*innen ohne permanenten Abbruch der Studienmedikation bei den OCS erlaubt. Damit sind die Vorgaben vom G-BA zur ZVT vollumfänglich erfüllt, denn die Patient*innen erhielten „Orale Kortikosteroide“ und ggf. patientenindividuell eine zusätzliche Therapie mit Immunsuppressiva.</p>	<p>wurde. Die Initiierung oder Anpassung einer immunsuppressiven Therapie war sowohl zu Studienbeginn als auch im Verlauf der Studie nicht möglich. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Informationen besteht eine so große Unsicherheit, ob zumindest für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Initiierung oder Anpassung der immunsuppressiven Therapie angezeigt gewesen wäre, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie insgesamt als nicht ausreichend umgesetzt angesehen wird. Daher kann die Studie nicht herangezogen werden und es liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>(Siehe auch Details bei „Optimierung der Therapie“)</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassung und Verordnungsfähigkeit von Immunsuppressiva in der EGPA</p> <p>Zieht man die Kriterien zur Herleitung der ZVT gemäß G-BA-Verfahrensordnung heran, so lässt sich feststellen, dass einzig systemische Glukokortikoide für die Behandlung der EGPA zugelassen sind und somit als einzige Wirkstoffgruppe § 6 Abs. 3 Satz 1 der G-BA Verfahrensordnung erfüllen („<i>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</i>“) (¹⁷G-BA, 2021).</p> <p>Auch aus Sicht der Verordnungsfähigkeit ist grundsätzlich zu beachten, dass Immunsuppressiva nicht die Kriterien eines zu Lasten der GKV zulässigen Off-Label-Use erfüllen, da keiner der Wirkstoffe in Teil A der Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI aufgeführt ist (¹⁸G-BA, 2022) und es sich bei der vorliegenden Zielpopulation/Indikation nicht um eine „schwerwiegende lebensbedrohliche [...] Erkrankung handelt, für die keine andere Therapie verfügbar ist und bei der aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>palliativ) erzielt werden kann (Bundessozialgericht, Urteil vom 19. März 2002, AZ.: B 1 KR 37/00 R)“ (¹⁹G-BA, 2022;²⁰BSG, 2002).</p> <p>Nach der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (²⁰BSG, 2002; Urt. v. 19. 03. 2002 – B 1 KR 37/00 R) zum Off-Label-Use gilt ein solcher als stets unzulässig und damit nachrangig, wenn es eine zugelassene Therapiealternative gibt In diesem Fall ist der Off-Label-Use gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. .10 m. § 12 SGB V nicht zulässig, weil seine Zweckmäßigkeit nicht in dem dafür vorgesehenen Zulassungsverfahren belegt wurde.</p> <p>Auch das IQWiG kommt im Rahmen der Bewertung der Jahrestherapiekosten zu dem Entschluss: „Die Angaben des pU zu den Immunsuppressiva Azathioprin, Cyclophosphamid, Leflunomid, Methotrexat, Mycophenolat, Mycophenolsäure und Rituximab werden nicht bewertet, da diese Wirkstoffe in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch ordnungsfähig sind.“ (¹IQWiG, 2022).</p> <p>In der im Dossier dargestellten GKV-Routinedatenanalyse kann ebenfalls festgestellt werden, dass Kortikosteroiden im Vergleich zu Immunsuppressiva eine deutlich höhere Relevanz in der Therapie der EGPA zukommt (siehe Abbildung 1) (²¹Häckl, et al., 2021).</p>	<p>Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie stellen Kortikosteroide gegebenenfalls mit Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin) geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Immunsuppressiva sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.</p>

ATC code	Label	n	%
Total Number of patients		157	100.00
H02	Corticosteroids	143	91.08
L04AX01	Azathioprine	33	21.02
L04AX03	Methotrexate	<5	-
L04AA06	Mycophenolic acid	6	3.82
L04AD01	Ciclosporin	0	0.00
L01AA01	Cyclophosphamide	0	0.00
L01XC02	Rituximab	8	5.10
L04AA13	Leflunomide	<5	-
J04BA02	Dapsone	0	0.00

Abbildung 1: Verschriebene Medikamente für EGPA Patienten im Jahr 2019

(Quelle: ²¹Häckl, et al., 2021)

Zusammenfassend wird damit auch aus Sicht der Versorgungsrealität die primäre Rolle der Kortikosteroide in der Behandlung der EGPA gestärkt, während Immunsuppressiva nur eine sekundäre Rolle einnehmen.

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Optimierung der Therapie</p> <p>Alle in die Studie MIRRA eingeschlossenen Patient*innen mussten seit mindestens 4 Wochen OCS und gegebenenfalls ein Immunsuppressivum in stabiler Dosierung einnehmen. Im Studienverlauf war eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten ohne permanenten Abbruch der Studienmedikation bei den OCS erlaubt.</p> <p>Aus Sicht von GSK waren die Patient*innen demnach zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses optimal und patientenindividuell eingestellt, denn sonst wäre ihr Therapieregime nicht stabil gewesen.</p> <p>Dass eine über die Stabilisierungsphase hinausgehende zusätzliche Gabe von Immunsuppressiva nicht indiziert war, zeigt sich auch dadurch, dass die behandelnden Studienärzt*innen im gesamten Studienverlauf von 52 Wochen es nur bei 1 Patient*in im Interventionsarm (1%) und 2 im Kontrollarm (3%) als notwendig erachteten, eine immunsuppressive Therapie zu initiieren oder die Dosis zu erhöhen.</p>	<p>Im Rahmen der Basistherapie erhielten zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten OCS. Zusätzlich wurden im Interventionsarm bzw. Vergleichsarm 60 % bzw. 46 % der Patientinnen und Patienten mit einem Immunsuppressivum behandelt. Eine Behandlung mit Immunsuppressiva war nur erlaubt, wenn die Therapie bereits vor Studienbeginn initiiert und die Dosierung stabil gehalten wurde. Demnach stand der Studienärztin oder dem Studienarzt zu Studienbeginn keine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung, die den Patientinnen und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt einer Anpassung bedurft hätten, eine solche patientenindividuelle Therapieoptimierung ermöglicht hätte. Für wie viele Patientinnen und Patienten, v.a. diejenigen mit einer aktiven EGPA zu Studienbeginn, eine Optimierung der Therapie angezeigt gewesen wäre, ist anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten nicht abschätzbar.</p> <p>Auch im Studienverlauf war eine Anpassung der Therapie, d.h. sowohl eine Änderung der Dosierungsanpassungen als einen</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Umkehrschluss ist davon auszugehen, dass 99% bzw. 97% der Patient*innen eine adäquate Basistherapie erhielten. Weiterhin ist zu beachten, dass die Patient*innen, bei denen eine Initiierung oder Dosiserhöhung von Immunsuppressiva als notwendig erachtet wurde, bis zum Ende der Studienlaufzeit weiterverfolgt werden sollten.</p> <p>Zusätzlich weist GSK darauf hin, dass die mittlere Dauer der EGPA-Erkrankung der eingeschlossenen Patient*innen bei 5,5 Jahren liegt und 77% (n=105) im Verlauf ihrer EGPA-Erkrankung schon mit Immunsuppressiva und 34% (n=46) der Patient*innen mit Cyclophosphamid behandelt wurden und dennoch nicht in Remission waren und die Einschlusskriterien der Studie MIRRA somit erfüllten (22GSK, 2021).</p> <p>GSK stimmt dem IQWiG ebenfalls nicht in dem Punkt zu, dass ausschließlich die n=6 Patient*innen, die zu Studienbeginn in Remission waren (BVAS=0, OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag) und die asymptomatischen Patient*innen (BVAS=0, OCS-Dosis >7,5 mg/Tag) heranzuziehen sind. Eine Remission bei einzelnen Patient*innen sagt nichts darüber aus, ob eine Therapie grundsätzlich ausreichend und wirksam ist. Dass alle Proband*innen patientenindividuell optimal eingestellt waren, wird also auch nicht durch die 6 Patient*innen in</p>	<p>Wechsel bzw. die Initiierung einer Therapie, zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome ohne permanenten Abbruch der Studienmedikation ausschließlich bei den OCS und nicht bei den Immunsuppressiva erlaubt.</p> <p>[...]</p> <p>Außerdem wird aufgrund der geringen Remissionsrate im Kontrollarm angenommen, dass bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten eine Anpassung oder Initiierung einer immunsuppressiven Therapie angezeigt gewesen wäre. Nach der Remissions-Definition der EULAR, d.h. fehlende Krankheitsaktivität (BVAS = 0) und OCS-Dosis (≤ 7,5 mg/Tag) befanden sich zu Studienbeginn lediglich sechs Patientinnen und Patienten, davon zwei im Kontrollarm in einer vollständigen Remission. In der</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Frage gestellt, die bei Baseline bereits in Remission waren. Denn die Fragestellung der Studie war der Einfluss von Mepolizumab bei refraktärer oder rezidivierender EGPA. Patient*innen mit rezidivierender EGPA konnten bei Einschluss in die Studie in Remission sein, ohne dass dies einen Rückschluss auf die Wirksamkeit der Hintergrundtherapie aller in die Studie eingeschlossener Patient*innen zuließe. Wie eingangs beschrieben mussten sämtliche eingeschlossenen Patient*innen für mindestens 4 Wochen vor Randomisierung ein stabiles Therapieregime aus OCS ggf. in Kombination mit Immunsuppressiva einnehmen, sodass davon auszugehen ist, dass alle eingeschlossenen Patient*innen patientenindividuell und optimal eingestellt waren. Aus Sicht von GSK ist somit die gesamte Patientenpopulation zur Herleitung des Zusatznutzens von Mepolizumab zu berücksichtigen.</p> <p>Auch die Tatsache, dass im Studienverlauf 82% der Patient*innen ≥ 1 Rezidiv und 81% der Patient*innen während des gesamten Studienverlaufs keine Remission entsprechend der Definition des primären Endpunkts erreichten bzw. nach EULAR-Definition der Remission etwa die Hälfte (53%) der Patient*innen während des gesamten Studienverlaufs keine Remission erreichte, obwohl Anpassungen der OCS-Dosis erfolgten, lässt nicht darauf schließen,</p>	<p>Studienbeschreibung wurde nicht dargelegt, warum bei den übrigen Patientinnen und Patienten über die Anpassung der OCS-Dosis hinaus keine Anpassung oder Neuinitiierung der Therapie mit den übrigen Immunsuppressiva sachgerecht gewesen wäre.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass der zusätzliche Einsatz von Immunsuppressiva indiziert gewesen wäre.</p> <p>Erstens war die Definition der Remission gemäß des primären Endpunkts (BVAS=0, Prednison/Prednisolon ≤4 mg/Tag) im Vergleich zur weiter verbreiteten EULAR-Definition (BVAS=0, Prednison/Prednisolon ≤7,5 mg/Tag) deutlich strenger. Die Autoren der Studie MIRRA schlussfolgerten selbst, dass die Anforderungen für das Vorliegen einer Remission nur eingeschränkt den gesamten klinischen Nutzen von Mepolizumab zur Behandlung der EGPA erfassen können. Daher wurde eine post-hoc-Analyse mit den vorliegenden Daten durchgeführt, bei der anstatt die Remission der „klinische Nutzen“ untersucht wurde, welcher nochmals höher zugunsten von Mepolizumab ausfiel (²³Steinfeld, et al., 2019). Auch in dem aktuellen Update zur Therapie von EGPA (¹²Hellmich, et al., 2022) wird bezüglich der Remissionsdefinition festgehalten: „Die nahezu komplett fehlende Placeboantwort lässt vermuten, dass die Endpunkte der Studie zu streng definiert wurden“. An dieser Stelle weist GSK nochmal darauf hin, dass die Studie MIRRA die erste prospektive Arzneimittelstudie bei der EGPA ist und zum Zeitpunkt der Durchführung keinerlei Erfahrung bezüglich der Definition von Endpunkten, wie der Remission bei EGPA, bestand.</p>	

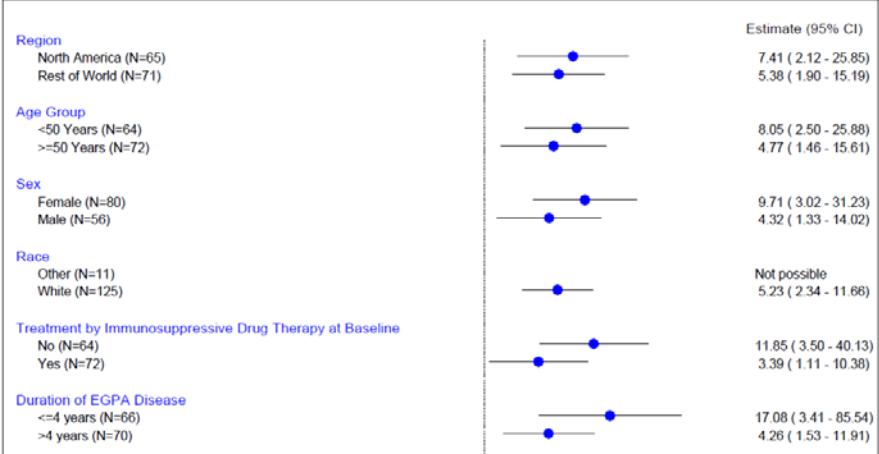
Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dennoch liegen die zitierten Rezidiv- bzw. Remissions-Raten auch darin begründet, dass die Therapie der EGPA mit OCS (mit oder ohne Immunsuppressiva) an sich bereits nicht optimal wirksam ist. Eine EGPA-Remission mit den verfügbaren Therapien ist oftmals grundsätzlich sehr von kurzer Dauer. In der Literatur wird berichtet, dass 35% bis 41% der Patient*innen mit EGPA nach initialer Remission innerhalb der ersten 1-2 Jahre ein Rezidiv erleidet (²⁴Samson, et al., 2013;²⁵Ribi, et al., 2008). Eine längerfristige Remission (≥3 Monate) erreichen nur ca. 29% der behandelten Patient*innen (BVAS=0, ohne Berücksichtigung der OCS-Dosis) (²⁴Samson, et al., 2013). In der Summe spiegeln die Ergebnisse der Studie MIRRA die Versorgungsrealität also adäquat wider.</p> <p>Subgruppenanalyse</p> <p>Hinsichtlich der vom IQWiG adressierten Subgruppenanalyse (Merkmal Immunsuppressivum als Begleitbehandlung [ja / nein]) muss beachtet werden, dass nach diesem Merkmal nicht stratifiziert wurde. In der Studie wurden explorative Interaktionstestungen für ausgewählte Endpunkte durchgeführt und gemäß der Dossievorlage des G-BA im Dossier dargestellt. Über alle im Dossier</p>	<p>Die vorgelegten Subgruppenanalysen für das Merkmal Immunsuppressivum als Begleitbehandlung (ja/nein) deuten darauf hin, dass eine immunsuppressive Therapie möglicherweise Rezidive vorgebeugt bzw. zur Remission geführt hätte. Diesen Subgruppenanalysen zufolge ist der Vorteil von Mepolizumab beim Endpunkt Remission bei Patientinnen und Patienten ohne</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorgelegten Subgruppenanalysen für das Merkmal Immunsuppressivum (ja/nein) zeigte sich lediglich für einen Endpunkt („Kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon \leq 7,5mg/Tag)“) im Interaktionstest ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$). Signifikanz im Interaktionstest ist jedoch für sich genommen kein Nachweis für eine relevante Effektmodifikation. In beiden Gruppen zeigt sich ein gleichgerichteter, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mepolizumab mit überlappenden Konfidenzintervallen, sodass keine klinisch relevante Effektmodifikation, mit unterschiedlichen Effektrichtungen in den beiden Subgruppen, vorliegt – das Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigt, dass mit Mepolizumab auch bei den Patient*innen mit Immunsuppressiva als Begleittherapie eine signifikant längere kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon \leq 7,5mg/Tag) erreicht wurde.</p> <p>Weiterhin wurden Subgruppenanalysen für die ko-primären Endpunkte „Kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon \leq 4 mg/Tag)“ und „Anteil der Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon \leq 4 mg/Tag) zu Woche 36 und 48“ durchgeführt und im Dossier dargestellt.</p>	<p>Immunsuppressivum als Begleitbehandlung ausgeprägter als bei Patientinnen und Patienten mit Immunsuppressivum. Vollständige Daten zur Subgruppenanalyse wurden jedoch nicht vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																						
	 <table border="1" data-bbox="293 603 1169 1058"> <thead> <tr> <th>Subgroup</th> <th>Estimate (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Region</td> <td></td> </tr> <tr> <td>North America (N=65)</td> <td>7.41 (2.12 - 25.85)</td> </tr> <tr> <td>Rest of World (N=71)</td> <td>5.38 (1.90 - 15.19)</td> </tr> <tr> <td>Age Group</td> <td></td> </tr> <tr> <td><50 Years (N=64)</td> <td>8.05 (2.50 - 25.88)</td> </tr> <tr> <td>≥50 Years (N=72)</td> <td>4.77 (1.46 - 15.61)</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Female (N=80)</td> <td>9.71 (3.02 - 31.23)</td> </tr> <tr> <td>Male (N=56)</td> <td>4.32 (1.33 - 14.02)</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Other (N=11)</td> <td>Not possible</td> </tr> <tr> <td>White (N=125)</td> <td>5.23 (2.34 - 11.66)</td> </tr> <tr> <td>Treatment by Immunosuppressive Drug Therapy at Baseline</td> <td></td> </tr> <tr> <td>No (N=64)</td> <td>11.85 (3.50 - 40.13)</td> </tr> <tr> <td>Yes (N=72)</td> <td>3.39 (1.11 - 10.38)</td> </tr> <tr> <td>Duration of EGPA Disease</td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤4 years (N=66)</td> <td>17.08 (3.41 - 85.54)</td> </tr> <tr> <td>>4 years (N=70)</td> <td>4.26 (1.53 - 11.91)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 2: Ergebnisse der a priori Subgruppenanalyse für kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤4 mg/Tag). Hinweis: ein OR >1 zeigt einen Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab gegenüber Kontrolle Quelle: (26GSK, 2017, Abbildung 2.23)</p>	Subgroup	Estimate (95% CI)	Region		North America (N=65)	7.41 (2.12 - 25.85)	Rest of World (N=71)	5.38 (1.90 - 15.19)	Age Group		<50 Years (N=64)	8.05 (2.50 - 25.88)	≥50 Years (N=72)	4.77 (1.46 - 15.61)	Sex		Female (N=80)	9.71 (3.02 - 31.23)	Male (N=56)	4.32 (1.33 - 14.02)	Race		Other (N=11)	Not possible	White (N=125)	5.23 (2.34 - 11.66)	Treatment by Immunosuppressive Drug Therapy at Baseline		No (N=64)	11.85 (3.50 - 40.13)	Yes (N=72)	3.39 (1.11 - 10.38)	Duration of EGPA Disease		≤4 years (N=66)	17.08 (3.41 - 85.54)	>4 years (N=70)	4.26 (1.53 - 11.91)	
Subgroup	Estimate (95% CI)																																							
Region																																								
North America (N=65)	7.41 (2.12 - 25.85)																																							
Rest of World (N=71)	5.38 (1.90 - 15.19)																																							
Age Group																																								
<50 Years (N=64)	8.05 (2.50 - 25.88)																																							
≥50 Years (N=72)	4.77 (1.46 - 15.61)																																							
Sex																																								
Female (N=80)	9.71 (3.02 - 31.23)																																							
Male (N=56)	4.32 (1.33 - 14.02)																																							
Race																																								
Other (N=11)	Not possible																																							
White (N=125)	5.23 (2.34 - 11.66)																																							
Treatment by Immunosuppressive Drug Therapy at Baseline																																								
No (N=64)	11.85 (3.50 - 40.13)																																							
Yes (N=72)	3.39 (1.11 - 10.38)																																							
Duration of EGPA Disease																																								
≤4 years (N=66)	17.08 (3.41 - 85.54)																																							
>4 years (N=70)	4.26 (1.53 - 11.91)																																							

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																						
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <div data-bbox="293 544 1167 1002"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Subgroup</th> <th>Estimate (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Region</td> <td></td> </tr> <tr> <td>North America (N=65)</td> <td>Not possible</td> </tr> <tr> <td>Rest of World (N=71)</td> <td>10.44 (2.07 - 52.55)</td> </tr> <tr> <td>Age Group</td> <td></td> </tr> <tr> <td><50 Years (N=64)</td> <td>11.88 (1.25 - 112.6)</td> </tr> <tr> <td>≥50 Years (N=72)</td> <td>17.74 (1.88 - 167.1)</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Female (N=80)</td> <td>Not possible</td> </tr> <tr> <td>Male (N=56)</td> <td>7.45 (1.26 - 43.99)</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Other (N=11)</td> <td>Not possible</td> </tr> <tr> <td>White (N=125)</td> <td>14.14 (3.02 - 66.15)</td> </tr> <tr> <td>Treatment by immunosuppressive drug therapy at baseline</td> <td></td> </tr> <tr> <td>No (N=64)</td> <td>Not possible</td> </tr> <tr> <td>Yes (N=72)</td> <td>7.12 (1.32 - 38.42)</td> </tr> <tr> <td>Duration of EGPA Disease</td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤4 years (N=66)</td> <td>Not possible</td> </tr> <tr> <td>>4 years (N=70)</td> <td>16.74 (3.05 - 91.96)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 3: Ergebnisse der a priori Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten in Remission zu Woche 36 und 48 (BVAS=0 und OCS ≤4 mg/Tag). Hinweis: ein OR >1 zeigt einen Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab gegenüber Kontrolle Quelle: (²⁶GSK, 2017, Abbildung 2.24)</p> <p>Für das Merkmal Immunsuppressivum als Begleitbehandlung [ja / nein] zeigt sich beim Endpunkt „Kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤4 mg/Tag)“ in beiden Gruppen ein gleichgerichteter Effekt und überlappende Konfidenzintervalle, was neben dem nicht signifikanten Interaktionsterm für eine nicht relevante Effektmodifikation durch diesen Faktor spricht. Beim</p> </div>	Subgroup	Estimate (95% CI)	Region		North America (N=65)	Not possible	Rest of World (N=71)	10.44 (2.07 - 52.55)	Age Group		<50 Years (N=64)	11.88 (1.25 - 112.6)	≥50 Years (N=72)	17.74 (1.88 - 167.1)	Sex		Female (N=80)	Not possible	Male (N=56)	7.45 (1.26 - 43.99)	Race		Other (N=11)	Not possible	White (N=125)	14.14 (3.02 - 66.15)	Treatment by immunosuppressive drug therapy at baseline		No (N=64)	Not possible	Yes (N=72)	7.12 (1.32 - 38.42)	Duration of EGPA Disease		≤4 years (N=66)	Not possible	>4 years (N=70)	16.74 (3.05 - 91.96)	
Subgroup	Estimate (95% CI)																																							
Region																																								
North America (N=65)	Not possible																																							
Rest of World (N=71)	10.44 (2.07 - 52.55)																																							
Age Group																																								
<50 Years (N=64)	11.88 (1.25 - 112.6)																																							
≥50 Years (N=72)	17.74 (1.88 - 167.1)																																							
Sex																																								
Female (N=80)	Not possible																																							
Male (N=56)	7.45 (1.26 - 43.99)																																							
Race																																								
Other (N=11)	Not possible																																							
White (N=125)	14.14 (3.02 - 66.15)																																							
Treatment by immunosuppressive drug therapy at baseline																																								
No (N=64)	Not possible																																							
Yes (N=72)	7.12 (1.32 - 38.42)																																							
Duration of EGPA Disease																																								
≤4 years (N=66)	Not possible																																							
>4 years (N=70)	16.74 (3.05 - 91.96)																																							

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt „Anteil der Patienten in Remission zu Woche 36 und 48 (BVAS=0 und OCS ≤4 mg/Tag)“ konnte der Behandlungseffekt bei Patienten, die zu Baseline keine immunsuppressive Therapie erhielten, nicht geschätzt werden, da es in dieser Untergruppe keine Patienten gab, die in den Wochen 36 und 48 in der Kontrollgruppe in Remission waren. Allerdings weisen auch die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse in die gleiche Richtung und in Summe sprechen die gleichgerichteten Effekte für eine Wirksamkeit von Mepolizumab unabhängig von der Begleittherapie mit Immunsuppressiva und damit für die Robustheit der Ergebnisse.</p> <p>Add-on Design</p> <p>Der Aussage des IQWiG, dass „ein Add-on-Design mit Placebo als Vergleichstherapie [...] grundsätzlich zudem nur dann ein angemessenes Design [ist], wenn im Kontrollarm keine weitere Eskalation bzw. Optimierung der Behandlung mehr möglich ist“ könnte generisch zugestimmt werden, sofern zugelassene Arzneimittel mit klarer Evidenz und spezifischen Dosierungsangaben existierten. Die angesprochenen Immunsuppressiva erfüllen dieses Kriterium nicht, daher hätte aus Sicht von GSK grundsätzlich keine</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind ausschließlich Kortikosteroide zugelassen. Die in Leitlinien genannten Immunsuppressiva - Cyclophosphamid, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Azathioprin und Rituximab - sind für die Behandlung der EGPA zwar nicht zugelassen, werden jedoch im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als geeignete Komparatoren erachtet.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weitere Eskalation oder Optimierung vorgenommen werden können.</p> <p>Berücksichtigung von Rituximab und Cyclophosphamid</p> <p>GSK teilt nicht die Auffassung des IQWiG, dass Rituximab und Cyclophosphamid zur Behandlung von lebensbedrohlichen Verläufen hätten berücksichtigt werden müssen, da das Anwendungsgebiet auch lebensbedrohliche Manifestationen umfasse. Das IQWiG begründet diese Auffassung auf Basis der Fachinformation.</p> <p>Wie das IQWiG selbst konstatiert hat, waren lebensbedrohliche Verlaufsformen von der Zulassungsstudie MIRRA ausgeschlossen. Ein Einsatz bei lebensbedrohlicher Situation wird auch nicht aus dem Anwendungsgebiet der Fachinformation ersichtlich. Denn das Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).“ (4GSK, 2021;5GSK, 2021).</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schon vom Wortlaut wird ersichtlich, dass dies kein Medikament zur Abwendung eines medizinischen Notfalls ist.</p> <p>Sodann wird in der Fachinformation konkretisiert: „Nucala ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und des Ausmaßes der Symptomkontrolle des Patienten, überprüft werden.“</p> <p>Es folgt ein besonderer Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahme bei der Anwendung:</p> <p>„Organgefährdende oder lebensbedrohliche EGPA: Nucala wurde bei Patienten mit organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestationen von EGPA nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).“</p> <p>Ausgehend vom Wirkmechanismus ist zu erkennen, dass es sich nicht um ein schnell wirksames Arzneimittel handelt. So findet sich unter Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften der Fachinformation folgendes: „Bei Patienten mit EGPA sank die Zahl der Eosinophilen im Blut nach einer Dosis von 300 mg Mepolizumab, die alle 4 Wochen über 52 Wochen subkutan verabreicht wurde, von einem geometrischen Mittelwert bei Studienbeginn von 177 (n = 68) auf 38 Zellen/μl (n = 64) in Woche 52. Im Vergleich zu Placebo ergab</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich eine Reduktion des geometrischen Mittelwerts von 83 %, und dieses Ausmaß der Reduktion wurde innerhalb von 4 Wochen nach der Behandlung beobachtet.“ Ein Arzneimittel, das bis zu 4 Wochen braucht, um die Anzahl der Eosinophilen zu senken, kann schon deshalb nicht für organ- bzw. lebensbedrohliche Zustände eingesetzt werden.</p> <p>Wenn die lebensbedrohliche Manifestation vom Anwendungsgebiet umfasst wäre, dann hätte eine entsprechende Evaluation mit entsprechenden Endpunkten erfolgen müssen.</p> <p>Der Fachinformation ist auch zu entnehmen: „Mepolizumab sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von EGPA verschrieben werden“. Den Verordner*innen sind all die eben genannten Fakten hinlänglich bekannt.</p> <p>Auch in dem diesjährigen Update zur Klassifikation und zum Management der EGPA (¹²Hellmich, et al., 2022) wird auf die Stellung von Mepolizumab zur Therapie der nicht lebensbedrohlichen EGPA verwiesen: „[...] empfiehlt das ACR den Einsatz von Mepolizumab bei Patienten mit EGPA ohne schwere Organbeteiligung als First-Line-Therapie. Konventionelle Immunsuppressiva werden aufgrund der geringen bis fehlenden Evidenz hier nur in zweiter Linie empfohlen. Für Patienten mit aktivem schwerem Organbefall wird Mepolizumab</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht primär empfohlen, da solche schwer betroffenen Patienten in der Zulassungsstudie ausgeschlossen waren.“</p> <p>Die MIRRA-Studie erfüllt damit genau die vom G-BA vorgegebene ZVT, da eine Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung erfolgt ist und daher weder Rituximab noch Cyclophosphamid erlaubt waren.</p> <p>Methodisch sei hier noch angemerkt, dass eine Therapie mit einem Zytostatikum (Cyclophosphamid) eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes erfordert hätte, was allerdings zur Entblindung der Patient*innen geführt hätte.</p> <p>Zusammenfassend ist aus Sicht von GSK die ZVT in der Studie MIRRA adäquat umgesetzt und die Herleitung eines Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen vollumfänglich möglich.</p>	
S. 20	<p>Arzneimittelverbrauch und Jahrestherapiekosten</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Die ermittelte Zieldosis der Wirkstoffe der zVT rundet der pU teils auf oder ab. Anschließend nimmt er größtenteils eine Teilung oder Viertelung von Tabletten vor, um die gerundete Dosis zu erreichen.</i></p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Eine Rundung der Zieldosis kann teilweise rechnerisch angemessener ermittelt werden. Zudem kann die ermittelte Dosis weitestgehend mit Tabletten anderer Wirkstoffstärken ohne Teilung oder Viertelung erreicht werden.“</i></p> <p>Anmerkung: Laut Fachinformation der Wirkstoffe Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison sind die Tabletten dosisgleich halbierbar bzw. viertelbar (²⁷Zentiva, 2021;²⁸Zentiva, 2021;²⁹Merck Serono GmbH, 2021;³⁰Merck Serono GmbH, 2021). Bei der Berechnung des Arzneimittelverbrauchs und folglich der Jahrestherapiekosten wurde von GSK darauf geachtet, gemäß G-BA Formatvorlage die wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungsgrößen heranzuziehen, sodass die im Dossier präsentierte Vorgehensweise aus Sicht von GSK gerechtfertigt ist.</p>	<p>Die Dosierung der oralen Kortikosteroide wird im Verlauf der Behandlung der EGPA patientenindividuell angepasst und folgt keiner konkreten Standarddosierung. Bei Prednison und Prednisolon wurden beispielhaft die Wirkstärken 5 mg und 20 mg dargestellt. Darüber hinaus gibt es Packungen mit einer Wirkstärke von 10 mg und 50 mg, sowie für Prednisolon von 1 mg und 2 mg. Für Methylprednisolon wurde in vergleichbares Vorgehen verfolgt. Hier wurden beispielhaft Packungen mit 4 mg und 32 mg berücksichtigt. Ergänzend gibt es Packungen mit 8 mg, sowie 16 mg Methylprednisolon.</p>
	<p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p> <p>a) Mepolizumab</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Der pU gibt an, dass den Fachinformationen (Darreichungsform Fertigspritze bzw. -pen für Mepolizumab) [3,20-23] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.</i></p> <p><i>Der pU berücksichtigt keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe für Mepolizumab, die für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [4] anfallen.“</i></p> <p>Position von GSK:</p> <p>Das IQWiG ist der Meinung, dass für Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe entstanden, die von GSK nicht berücksichtigt worden seien.</p> <p>Diese Ansicht ist für GSK nicht nachvollziehbar.</p> <p>Fertigpen und Fertigspritze sind die bei dieser Indikation die präferierten Darreichungsformen. Das Pulver hat hier lediglich eine historische Bedeutung, da es die erste zugelassene Darreichungsform und bei einer feilgebotenen Menge von 100 mg auch eine Dosisreduktion für die Anwendung bei Kindern in der</p>	<p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ersten zugelassenen Indikation schweres eosinophiles Asthma möglich ist (⁴GSK, 2021;⁵GSK, 2021).</p> <p>Selbst wenn das Pulver für die Indikation EGPA angewendet wird, so würde es in den verordnenden Zentren rekonstituiert, wofür lediglich Wasser für Injektionszwecke erforderlich ist. Eine Rekonstitution in einer Apotheke ist nicht notwendig und damit auch im GKV-System nicht wirtschaftlich und somit auch nicht erbringbar. Eine Rekonstitution in der Apotheke wäre allein logistisch nicht möglich, da eine rekonstituierte Lösung eine begrenzte Verwendbarkeit hat und für den Transport die Einhaltung der Kühlkette gewährleistet sein muss. Gemäß Fachinformation von Mepolizumab sollte die rekonstituierte Lösung <u>sofort</u> verwendet werden (⁵GSK, 2021). Die Verabreichung in der Praxis ist mit den Konsultationspauschalen abgegolten. Dem Verzeichnis der nicht gesondert berechnungsfähigen Leistungen der KBV ist zu entnehmen, dass subkutane Injektionen (wie in dem vorliegenden Fall) nicht gesondert abgerechnet werden können (³¹KBV, 2022).</p> <p>Selbst wenn dies separat berechnungsfähig wäre, so entstünden aufgrund der Gesamtvergütung der ambulanten Leistungen keine Mehrausgaben für das GKV-System.</p>	<p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durch die Verabreichung von Mepolizumab entstehen somit, unabhängig von der Darreichungsform, keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen.</p> <p>Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Laut Fachinformationen von Prednisolon, Prednison und Methylprednison sind bei einer lang dauernden Therapie mit diesen Wirkstoffen regelmäßige Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in 3-monatigen Abständen) angezeigt. Die daraus entstehenden Kosten berücksichtigt der pU nicht.“</i></p> <p>Position von GSK:</p> <p>Analog zu den tragenden Gründen des G-BA zu der früheren Mepolizumab Nutzenbewertung in der Indikation „schweres refraktäres eosinophiles Asthma bei erwachsenen Patienten“ wurden die bei einer lang dauernden Therapie mit Prednisolon, Prednison und Methylprednisolon angezeigten regelmäßigen Kontrollen bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	berücksichtigt, da diese nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen (³² G-BA, 2016).	
	<p>Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)]</p> <p>Das IQWiG hat die im parallel laufenden Verfahren von Mepolizumab bei Patient*innen mit schwerer CRSwNP eingereichten Daten zum SF-36 als nicht verwertbar eingestuft. Da auch im vorliegenden Dossier zu EGPA Daten zum SF-36 vorgelegt wurden, weist GSK an dieser Stelle noch einmal darauf hin, dass diese Daten korrekt sind. Zur Auswertung wurde die von Qualitymetric bereitgestellte Standardsoftware benutzt.</p> <p>PCS und MCS werden gemäß dem Manual zum SF-36 folgendermaßen berechnet: Die Summenkomponenten des SF-36 werden nach einem standardisierten dreistufigen Verfahren berechnet. Zunächst werden alle acht Domänen-Scores (Bereich = 0-100) durch eine lineare z-Score-Transformation standardisiert. Die z-</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Scores werden berechnet, indem die Mittelwerte der Domänen-Scores für die Normstichprobe 2009 des SF-36 von den Domänen-Scores der einzelnen Patienten abgezogen und die Differenz durch die Standardabweichung der Normstichprobe 2009 geteilt wird. Zweitens werden die z-Scores mit den Koeffizienten der Domänen für PCS und MCS multipliziert und über alle acht Domänen summiert. Schließlich werden die t-Scores berechnet, indem die erhaltenen PCS- und MCS-Summen mit 10 multipliziert und zum Produkt 50 addiert werden, um einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10 für eine Normalbevölkerung (repräsentiert durch die Normstichprobe 2009) zu erhalten. Ein T-Score unter 50 bedeutet dementsprechend eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität verglichen mit der Normalbevölkerung, ein T-Score über 50 eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität (³³Taft, et al., 2001). Die Normierung der Skalenspannweite auf 63 (PCS) bzw. 64 (MCS) wurde, wie im Manual des SF-36 beschrieben durchgeführt.</p> <p>Neben den signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in der Morbidität zeigte sich in der Studie MIRRA bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36, PCS bzw. MCS) folgendes Bild: Bei Anwendung des in der wissenschaftlichen</p>	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Literatur etablierten Response-Schwellenwertes von 5 Punkten liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die kürzlich vom IQWiG vorgeschlagene Response-Schwellen von 15% der Skalenspannweite übersetzt sich zu einem Schwellenwert von 9.4 (PCS) bzw. 9.6 (MCS). Unter Anwendung dieser Schwellen stellte sich unter Mepolizumab bei 15% der Patienten eine Verbesserung der psychischen Dimension der Lebensqualität (MCS) ein, in der Kontrollgruppe erreichten dies nur 4% der Patienten (RR (95% KI): 0.30 (0.07, 0.98)).</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1302 Mepolizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2022 02.03.2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-151_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1301 Mepolizumab (hypereosinophiles Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2022 02.03.2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-152_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
3. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1306 Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2022 02.03.2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-150_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
4. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen, Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 2021 22.09.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022573>.
5. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 2021 12.03.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020888>.
6. Trivioli G; Terrier B; Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology*. 2020; 59(Supplement_3): iii84-iii94.
7. Mohammad A; Hot A; Arndt F; Moosig F; Guerry M; Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Annals of the rheumatic diseases*. 2016; 75(2): 396-401.
8. Wang T; Weigt SS; Belperio JA; Lynch JP, editors. Immunosuppressive and cytotoxic therapy: pharmacology, toxicities, and monitoring. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2011: © Thieme Medical Publishers.
9. G-A, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-121 Mepolizumab zur Behandlung der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). 2016 19.12.2016.
10. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-225 Mepolizumab zur Behandlung der EGPA. 2017 19.12.2017.
11. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-287 Mepolizumab zur Behandlung der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis. 2021 26.01.2021.
12. Hellmich B; Holle J; Moosig F. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2022: 1-11.
13. Cohen P; Pagnoux C; Mahr A; Arène JP; Mouthon L; Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis care & research*. 2007; 57(4): 686-93.

14. Gayraud M; Guillevin L; Le Toumelin P; Cohen P; Lhote F; Casassus P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2001; 44(3): 666-75.
15. Maritati F; Alberici F; Oliva E; Urban ML; Palmisano A; Santarsia F, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: a randomised trial. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0185880.
16. Moosig F; Bremer JP; Hellmich B; Holle JU; Holl-Ulrich K; Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013; 72(6): 1011-7.
17. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2021 08.03.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf.
18. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) 2022 11.03.2022. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-720/AM-RL-VI-Off-label-2022-03-03.pdf>.
19. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Thema Off-Label-Use 2022 11.03.2022. Available from: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/faq/>.
20. BSG, Bundessozialgericht. Urteil im Rechtsstreit gegen AOK Westfalen-Lippe 2002 19.03.2002.
21. Häckl D; Beier D; Lukas M; WIG2. Epidemiology of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Germany: final report. 2021 30.09.2021.
22. GSK, GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mepolizumab (Nucala) Modul 4B Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) 2021 14.03.2022. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/765/>.
23. Steinfeld J; Bradford ES; Brown J; Mallett S; Yancey SW; Akuthota P, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 143(6): 2170-7.
24. Samson M; Puéchal X; Devilliers H; Ribi C; Cohen P; Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *Journal of autoimmunity*. 2013; 43: 60-9.
25. Ribi C; Cohen P; Pagnoux C; Mahr A; Arène JP; Lauque D, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008; 58(2): 586-94.

26. GSK, GlaxoSmithKline. A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy (CSR, MEA115921). 2017 07.06.2017.
27. Zentiva, Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Predni M Tablinen 8 mg. 2021 Apr 2021.
28. Zentiva, Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Predni M Tablinen 16 mg. 2021 Apr 2021.
29. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® H 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg Tabletten 2021 28.09.2021.
30. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® 5 mg, 20 mg, 50 mg Tabletten 2021 29.09.2021.
31. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Verzeichnis der nicht gesondert berechnungsfähigen Leistungen 2022 12.03.2022. Available from: https://www.kbv.de/tools/ebm/html/1_162398017933962904420416.html.
32. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab 2016 07.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5461/11f12c234d0f35df8eb10f446b2379da/2018-12-06_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_TrG.pdf.
33. Taft C; Karlsson J; Sullivan M. Do SF-36 summary component scores accurately summarize subscale scores? Quality of Life Research. 2001; 10(5): 395-404.

5.2 Stellungnahme des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA)

Datum	21.03.2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab - 2021-12-01-D-747
Stellungnahme von	Prof. Dr. Randolph Brehler Universitätsklinikum Münster Von-Esmarch-Straße 58 48 149 Münster für den Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Randolph Brehler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Standardtherapie der EGPA ist der Einsatz von oralen Glukokortikoiden, zusätzlich werden im Sinne von individuellen Heilversuchen verschiedene Immunsuppressiva eingesetzt, insbesondere mit dem Ziel orale Glukokortikoide einzusparen (1,2).	Es wird auf den entsprechenden Abschnitt zu den spezifischen Aspekten weiter unten verwiesen.
Bei Rezidiven der Erkrankung wird insbesondere die Dosis der oralen Glukokortikoide angepasst, die immunsuppressive Therapie wird zunächst in der Regel unverändert fortgeführt (1,2). Ein Wechsel der immunsuppressiven Therapie ist nur vorzusehen wenn die gewählte Immunsuppression keinen offensichtlichen Effekt zeigt oder Nebenwirkungen die Beendigung der Behandlung erfordern.	In die Therapieentscheidung geht der Krankheitsverlauf mit ein, d. h. ob es sich um eine neu auftretende, (wiederholt-)rezidivierende oder eine refraktäre Erkrankung handelt. Laut der deutschen S1 Leitlinie ² können nicht schwere Rezidive durch eine Dosiserhöhung der OCS alleine oder auch der immunsuppressiven Erhaltungstherapie behandelt werden. Bei einem wiederholt auftretenden, nicht schweren Rezidiv sollten eine Dosiserhöhung der bestehenden remissionserhaltenden Therapie oder gegebenenfalls ein Wechsel auf eine andere immunsuppressive Substanz erfolgen. Die Behandlung der refraktären oder wiederholt rezidivierenden EGPA erfolgt patientenindividuell nach Entscheidung des in der Behandlung von Vaskulitiden erfahrenen Arztes unter Berücksichtigung aller vorhandenen, zuvor beschriebenen Therapieoptionen.
Aus den genannten Gründen ist die vorgelegte Phase 3 Studie (MIRRA) durchaus zur Beurteilung des Zusatznutzens von Mepolizumab bei EGPA geeignet.	Es wird auf den entsprechenden Abschnitt zu den spezifischen Aspekten weiter unten verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Randolph Brehler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
QWiG-Berichte – Nr. 1302, Seite 3 Tab 2 c	<p>Anmerkung:</p> <p>€. Eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin oder des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch einen Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.</p> <p>Zur Behandlung von Exazerbationen wird in der Regel die orale Glukokortikoiddosis angepasst, während die im Sinne eines individuellen Heilversuchs durchgeführte individuelle Immunsuppression zunächst unverändert fortgeführt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin oder des Patienten besteht in beiden Studienrahmen in einer Anpassung der Dosis oraler Glukokortikoide bei gegebenenfalls fortgeführter individueller Immunsuppression, die im Sinne eines individuellen Heilversuchs durchgeführt wird.</p>	<p>In der Gesamtschau wird für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs als zweckmäßig erachtet, in der Kortikosteroide gegebenenfalls in Abhängigkeit des Schweregrads der Erkrankung, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs mit einer immunsuppressiven Therapie kombiniert werden sollen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Randolph Brehler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
QWiG-Berichte – Nr. 1302, Seite 4 Ergebnisse	<p>Anmerkung:</p> <p>Die zitierte MIRRA Studie entspricht den aktuellen medizinischen Empfehlungen zur Therapie der EGPA, angepasst wird bei Veränderung der Krankheitsaktivität die Dosis der oralen Glukokortikoide bei zunächst unveränderter individueller Immunsuppression (1, 2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpols ergab eine relevante Studie zum Vergleich von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Studie MIRRA eignet sich für die Beurteilung der Nutzen Bewertung von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>Es wird auf den entsprechenden Abschnitt weiter oben (S. 81) verwiesen.</p>
QWiG-Berichte – Nr. 1302, Seite 5 Ergebnisse	<p>Anmerkung:</p> <p>Die zitierte MIRRA Studie ist vom Design durchaus geeignet einen Zusatznutzen von Nucala gegenüber einer Therapie mit oralen Glukokortikoiden, deren Dosis den Erfordernissen angepasst werden kann, gegebenenfalls in Kombination mit einer Immunsuppression,</p>	<p>Eine Behandlung mit Immunsuppressiva war in der Studie MIRRA erlaubt, aber nur unter der Voraussetzung, dass die immunsuppressive Therapie bereits vor Studieneinschluss begonnen und die Dosierung über den gesamten Studienverlauf stabil gehalten wurde. Die Initiierung oder Anpassung einer immunsuppressiven Therapie war sowohl zu Studienbeginn als auch im Verlauf der Studie</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Randolph Brehler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sse zum Zusatz nutzen	<p>die im Sinne eines individuellen Heilversuches mit nicht zugelassenen Medikamenten durchgeführt wird, zu belegen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Bewertung von Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA liegen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Daraus ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Mepolizumab</p>	<p>nicht möglich. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Informationen besteht eine so große Unsicherheit, ob zumindest für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Initiierung oder Anpassung der immunsuppressiven Therapie angezeigt gewesen wäre, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie insgesamt als nicht ausreichend umgesetzt angesehen wird. Daher kann die Studie nicht herangezogen werden.</p> <p>(Siehe auch S. 99 für eine detailliertere Erläuterung)</p>

Literaturverzeichnis

1. Schirmer, J.H., Aries, P.M., de Groot, K. et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 76, 77–104 (2017). <https://doi.org/10>
2. Hellmich B, Holle J, Moosig F. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis Update zu Klassifikation und Management. *Z Rheumatol*. 2022 Jan 24. doi: 10.1007/s00393-021-01153-6. Online ahead of print.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga e.V.

Datum	15.März 2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab (Nucala) Therapeutisches Gebiet: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Krankheiten des Muskel- Skelett-Systems)
Stellungnahme von	Deutsche Atemwegsliga e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Peter Kardos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Nutzenbewertung von Mepolizumab für die Behandlung der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) konnte IQWiG für die Mepolizumab-Behandlung keinen Zusatznutzen feststellen. Dies lag daran, dass die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie nicht umgesetzt worden sei. Diese Therapie wurde wie folgt definiert: „eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs“. Keine der vom G-BA aufgezählten Immunsuppressiva sind für die Therapie von EGPA zugelassen.</p> <p>Eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin oder des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. „Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch einen Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen.“</p> <p>Wir möchten aus klinischer Sicht zur Frage der Umsetzung der zweckmäßigen Therapie im Sinne der Therapieoptimierung Stellung nehmen.</p> <p>Bei der EGPA handelt es sich um eine potenziell lebensbedrohliche chronische Erkrankung. Die eingeschlossenen Patienten waren seit mindestens 4 Wochen unter konstanter Therapie; sie waren im</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Peter Kardos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klinischen Sinne stabil, wenn auch nach EULAR Definition nicht in Remission. Andererseits hatten sie keine lebensbedrohlichen Symptome, wie z.B. eine Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz. Die Kriterien einer Remission wurden streng definiert: Kortikosteroid Dosis unter 4 mg/die und Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] =0.</p> <p>Patienten konnten sowohl mit als auch ohne Immunsuppressiva eingeschlossen werden, in den ersten 4 Wochen nach Einschluss war es möglich, nach individuellen Bedürfnissen die Kortikosteroidtherapie anzupassen. Bei Rezidiven während der Studie konnte eine notwendige immunsuppressive Therapie verordnet werden. Insofern war eine patientenindividuelle Therapieanpassung möglich.</p>	<p>Eingeschlossen wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit aktiver Erkrankung als auch solche mit einer Historie einer rezidivierenden¹⁹ oder refraktären²⁰ Erkrankung. Bei 71 % im Vergleichs- und 54 % im Mepolizumab-Arm lag bei Studienbeginn eine aktive EGPA vor (BVAS > 1).</p> <p>Auch im Studienverlauf war eine Anpassung der Therapie, d.h. sowohl eine Änderung der Dosierungsanpassungen als einen Wechsel bzw. die Initiierung einer Therapie, zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome ohne permanenten Abbruch der Studienmedikation ausschließlich bei den OCS und nicht bei den Immunsuppressiva erlaubt.</p>

¹⁹ ≥ 1 bestätigtes EGPA-Rezidiv (d. h. Notwendigkeit einer OCS-Dosiserhöhung, Initiierung oder Dosiserhöhung einer immunsuppressiven Therapie oder Krankenhausaufenthalt) innerhalb der letzten 2 Jahre, das ≥ 12 Wochen vor dem Screening auftrat, bei einer OCS-Dosis ≥ 7,5 mg/Tag

²⁰ Nichterreichen einer Remission (BVAS=0 und OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag) innerhalb der letzten 6 Monate nach Induktionstherapie mit einer Standardbehandlung, die mindestens 3 Monate lang verabreicht wurde oder Wiederauftreten der EGPA-Symptome während dem Ausschleichen von OCS (Dosis ≥ 7,5 mg/Tag) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening

Stellungnehmer: Dr. Peter Kardos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die schwerwiegende chronischen Erkrankung EGPA muss mit einer jahre-, manchmal jahrzehntelangen immunsuppressiver Therapie behandelt werden. Hierdurch entstehen erhebliche Nebenwirkungen (Osteoporose, gehäufte, z.T. bedrohliche Infekte etc.) Aus klinischer Sicht ist es daher geboten, mit Dosissteigerungen und Zusatztherapien bei chronischem stabilen Verlauf sparsam umzugehen. In diesem Sinne ist das Merkmal „Immunsuppressivum als Begleitbehandlung [ja / nein]“ in der Subgruppenanalyse zu deuten: Dahinter steckt aus klinischer Sicht das Bestreben, toxische Langzeittherapien so gut es geht einzusparen.</p> <p>Der klinische Zusatznutzen von Mepolizumab liegt gerade in der Tatsache, dass toxische Therapien in einigen Fällen durch ein deutlich besser verträgliches Biologikum ersetzt werden können. Nur in wenigen Fällen (zum Beispiel bei der Kardiomyopathie oder bei Asthma) ist eine Zusatzwirkung zu erwarten, die über die etablierte immunsuppressive Erhaltungstherapie hinausgeht</p>	<p>Die Erläuterung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga; Dr. Peter Kardos

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Requena G, Logie J, Gibbons DC et al. The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom. *Immunity, inflammation and disease* 2021; 9: 1447-1451

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie – DGRh

Datum	21.03.2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab bei Granulomatose
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie – DGRh Prof. Julia Holle Prof. Frank Moosig Prof. Andreas Krause für den Vorstand der DGRh

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung</p> <p>Das IGWiG kommt in seiner Dossierbewertung vom 25.2.2022 zu dem Ergebnis, es gäbe keinen Anhalt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei refraktärer oder schubförmig remittierender Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). Aus Sicht der DGRh besteht für Mepolizumab ein großer Nutzen, der insbesondere in seinem Potential zur Einsparung von Glukokortokoiden zum Tragen kommt. Die Besonderheiten einer sehr seltenen Erkrankung, bei denen andere Maßstäbe als bei häufigen Erkrankungen anzulegen sind, sollten bei der Beurteilung stärker berücksichtigt werden. Insbesondere ist die DGRh der Auffassung, dass in der relevanten RCT, der MIRRA-Studie, eine nicht optimale, aber insgesamt doch zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wurde. Aufgrund dieser und anderer Studienergebnisse wurde Mepolizumab für die Behandlung der EGPA zugelassen und ist demnach die einzige zugelassene Therapieoption.</p> <p>Krankheitsbilder und Behandlungsprinzipien</p> <p>Die EGPA ist die seltenste der ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV). Aus diesem Grund liegen für die Behandlung der EGPA besonders wenige</p>	

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daten aus klinischen Studien vor. Solche Studien lassen sich nur bei weitgefassten Einschlusskriterien und unter Beteiligung vieler Zentren durchführen.</p> <p>Die EGPA ist sehr häufig durch einen wechselhaften Verlauf gekennzeichnet, wobei Phasen einer vollständigen Remission seltener eintreten als bei den anderen AAVs (Hellmich B et al. (5)). Daher ist die Aufteilung der Therapiephasen in Remissionsinduktion und Remissionserhalt, die Mangels Daten oftmals lediglich in Analogie zu den anderen AAVs beschrieben wird, hier weniger sinnvoll (Moosig F et al.(10)). Insgesamt werden Therapieempfehlungen, auch in Leitlinien, bei EGPA oftmals mit Analogien und seltener mit EGPA-spezifischen Studiendaten begründet. Auch die derzeit gültige deutsche S1-Leitlinie weist auf diese Problematik in ihren Empfehlungen ausdrücklich hin (Schirmer J et al.(14)).</p> <p>Im Unterschied zur mikroskopischen Polyangiitis (MPA) bestehen bei der EGPA häufig zwei Krankheitsmechanismen nebeneinander. Einige der Manifestationen lassen sich auf die Vaskulitis im engeren Sinne zurückführen, während andere Manifestationen durch die eosinophile Komponente der Erkrankung (u.a. Gewebeseosinophilie) bedingt sind. Erstere sind u.a. Hautvaskulitis, Glomerulonephritis, hämorrhagische Alveolitis und letztere u.a. eosinophiles Asthma, Polyposis nasi, chronische Sinusitis. Je nach Überwiegen können daher zwei EGPA-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist limitiert. Mangels randomisierter kontrollierter Studien orientieren sich die Empfehlungen zur Behandlung der EGPA vorwiegend an der Datenlage zu anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) und der klinischen Erfahrung von Fachexperte.</p> <p>In Leitlinien wird zwischen der Therapie zur Remissionsinduktion und einer darauffolgenden remissionserhaltenden Therapie unterschieden. Zudem richten sich die jeweiligen Behandlungsoptionen wesentlich nach</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subgruppen definiert werden, wobei der prädominant vaskulitische Typ häufiger ANCA-positiv ist als der prädominant eosinophile Subtyp. Diese klinische Unterscheidung spiegelt sich auch in distinkten genetischen Befunden wider, wie eine umfangreiche genomweite Assoziationsstudie zeigen konnte (Lyons et al (7)). Es muss daher postuliert werden, dass die Therapie dieser 2 Phänotypen auch mit unterschiedlichen mechanistischen Ansätzen erfolgen sollte: Vaskulitismanifestationen können mit konventionellen Immunsuppressiva (und wahrscheinlich auch Rituximab) in Analogie zur GPA/MPA erfolgreich behandelt werden; eosinophile Manifestationen werden hierdurch nicht ausreichend kontrolliert. Für diese Manifestationen ist eine zielgerichtete Therapie der Eosinophilie zur Vermeidung von Organschäden durch eosinophile Organinfiltration und zur Kontrolle des (oft therapierefraktären Asthmas) notwendig. Hierzu standen bisher nur Glukokortikoide (GC) zur Verfügung.</p> <p>Kurz zusammengefasst wird die Remissionsinduktion bei EGPA nach den aktuellen Leitlinien bei initial oder im Rezidivfall vorliegender organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation (in etwa gleichbedeutend mit einem Five Factor Score >0) i.d.R. zunächst mit Cyclophosphamid (CYC) und hochdosierten Glukokortikoiden durchgeführt. Bei Fehlen solcher gravierenden Beteiligung (in etwas gleichbedeutend mit FFS=0) erfolgt</p>	<p>dem Schweregrad der Erkrankung, d.h. ob ein organ- oder lebensbedrohliches Erkrankungsstadium vorliegt oder nicht. Zur Einleitung der Remission werden regelhaft Kortikosteroide eingesetzt, die in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung zunächst hoch dosiert eingesetzt werden sollen. Die Kortikosteroide werden zudem gegebenenfalls mit einer immunsuppressiven Therapie kombiniert. Insbesondere bei lebensbedrohlichen oder organschädigenden Manifestationen der EGPA wird der Einsatz von Cyclophosphamid und unter Umständen auch Rituximab empfohlen.</p> <p>In der remissionserhaltenden Therapie wird eine möglichst niedrige Dosierung oraler Kortikosteroide (OCS) angestrebt, um entsprechende Nebenwirkungen zu vermeiden. Auch in dieser Behandlungsphase wird gegebenenfalls zusätzlich eine immunsuppressive Therapie empfohlen.</p> <p>Als mögliche Wirkstoffe für eine immunsuppressive Therapie im Rahmen der EGPA werden Cyclophosphamid, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Azathioprin und Rituximab aufgeführt. Ob und welche Immunsuppressiva eingesetzt werden, ist neben der Schwere und der Behandlungsphase auch von der Art der Symptome abhängig, insbesondere ob vorwiegend vaskulitische oder eosinophile Manifestationen im Vordergrund stehen.</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Initialbehandlung entweder nur mit GC oder mit GC und Methotrexat (MTX) (bzgl. Azathioprin und Mycophenolat Mofetil: s.u.).</p> <p>Für die genannten Medikamente gibt es keine RCTs, in denen das jeweilige Medikament versus Placebo (jeweils in Kombination mit GC) untersucht wurde. Für CYC liegen hinsichtlich der Phase der Remissionsinduktion 2 Studien vor: Cohen et al. (3) konnten bei Patienten mit schlechter Prognose (FFS ≥ 1) zeigen, dass eine Remissionsinduktion mit 6x iv. CYC einem Infusionszyklus mit 12x iv. CYC (jeweils in Kombination mit GC) gleichwertig ist.</p> <p>Ribi et al. (2008)(13) konnten nachweisen, dass bei guter Prognose (FFS=0) kein signifikanter Unterschied in der Effektivität hinsichtlich der Remissionsinduktion mit CYC vs. Azathioprin (AZA) besteht. Für AZA, dessen Wirksamkeit für die MPA und GPA belegt ist (Jayne D et al (6)), liegt allerdings mittlerweile auch eine negative RCT (AZA vs. Placebo, jeweils in Kombination mit Glucocorticoiden) vor (Puechal X et al.(12)). Für Mycophenolat Mofetil (MMF) gibt es kaum Daten (keine RCT).</p> <p>Sofern eine Remission, bzw. eine Teilremission mit Beseitigung der organ- oder lebensbedrohlichen Manifestation erreicht wird, wird die Therapie mit einer niedriger-potenten Immunsuppression, zumeist MTX und GC fortgesetzt. Die Datenlage ist diesbezüglich ebenfalls schlecht: in einer RCT zur Remissionserhaltung bestand kein Unterschied zwischen</p>	<p>Weiterhin geht in die Therapieentscheidung der Krankheitsverlauf mit ein, d. h. ob es sich um eine neu auftretende, (wiederholt-)rezidivierende oder eine refraktäre Erkrankung handelt. Laut der deutschen S1 Leitlinie können nicht schwere Rezidive durch eine Dosiserhöhung der OCS alleine oder auch der immunsuppressiven Erhaltungstherapie behandelt werden. Bei einem wiederholt auftretenden, nicht schweren Rezidiv sollten eine Dosiserhöhung der bestehenden remissionserhaltenden Therapie oder gegebenenfalls ein Wechsel auf eine andere immunsuppressive Substanz erfolgen. Die Behandlung der refraktären oder wiederholt rezidivierenden EGPA erfolgt patientenindividuell nach Entscheidung des in der Behandlung von Vaskulitiden erfahrenen Arztes unter Berücksichtigung aller vorhandenen, zuvor beschriebenen Therapieoptionen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs als zweckmäßig erachtet, in der Kortikosteroide gegebenenfalls in Abhängigkeit des Schweregrads der Erkrankung, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs mit einer immunsuppressiven Therapie kombiniert werden sollen.</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten unter MTX vs. CYC (jeweils in Kombination mit GC, Maritati F et al. (8)). Weitere RCT zur Remissionserhaltung liegen nicht vor.</p> <p>Unter Reduktion der GC wird diese Therapie dann zumeist auch im Sinne eines Remissionserhaltes fortgesetzt. Dabei ist wichtig festzustellen, dass EGPA-Patienten eine vollständige Remission oft nicht durchgehend erreichen, was überwiegend auf die eosinophile Manifestationen zurückzuführen ist (Moosig F et al.(10), Comarmond C et al (2)).</p> <p>Bei den seltenen initial refraktären Fällen (aufgrund einer vaskulitischen Aktivität) kann Rituximab (RTX) auf dem Boden einer begrenzten Datenlage eingesetzt werden (Mohammad A et al. (9)); auch für den Einsatz von RTX liegt bisher keine Vollpublikation einer RCT vor (siehe unten).</p> <p>In vielen Fällen refraktärer Verläufe besteht eine anhaltende Aktivität einer eosinophilen Manifestation und ein z.B. aufgrund des immer vorhandenen Asthmas definitionsgemäß zu hoher GC-Bedarf (> 4mg Prednisolonäquivalent pro Tag).</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Therapie der EGPA auf der Basis einer sehr schlechten Datenlage mit GC und konventionellen Immunsuppressiva durchgeführt wird, wovon keines für die Therapie der EGPA überhaupt zugelassen ist. Kohortendaten zeigen, dass sich mit diesen Medikamenten eine gute Kontrolle vaskulitischer</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind ausschließlich Kortikosteroide zugelassen. Die in Leitlinien genannten Immunsuppressiva - Cyclophosphamid, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Azathioprin und Rituximab - sind für die Behandlung der EGPA zwar nicht zugelassen, werden jedoch im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als geeignete Komparatoren erachtet.</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Manifestationen erreichen lässt, aber eosinophile Manifestationen nicht gut kontrolliert werden. Die Folge ist, dass diese Manifestationen in der Regel einen hohen GC-Bedarf nach sich ziehen und den Patienten Langzeit-Komplikationen einer dauerhaften und zu hohen GC-Anwendung drohen.</p> <p>Mit Mepolizumab steht jetzt ein Biologikum zur Verfügung, das einen starken Effekt sowohl auf die Bluteosinophilie als auch auf eosinophile Organmanifestationen zeigt und eine signifikanten GC-einsparende Wirkung hat. Mepolizumab ist die bisher einzige zugelassene Therapie der EGPA.</p> <p>Klinische Problemstellung</p> <p>Mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen können lebens- oder organbedrohliche Manifestationen zumeist gut beherrscht werden. So zeigen Kohortendaten, dass eine Normalisierung der Lebenserwartung möglich erscheint (Comarmond C et al (2)). Daher sind aktuelle Bemühungen zur weiteren Verbesserung der Therapien auf die Vermeidung von Behandlungstoxizität ausgerichtet. Hierbei spielt die kumulative GC-Dosis eine zentrale Rolle. Wie vielfach belegt, ist ein längerer GC-Einsatz mit vielfältigen unerwünschten Wirkungen verbunden, die zu einer signifikanten Morbidität beitragen. Schon</p>	

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>frühere EGPA-Studien waren daher auf das Ziel der GC-Reduktion ausgerichtet. Die bei vielen Patienten für eine ausreichende Krankheitskontrolle erforderlichen, für die Langzeittherapie aber viel zu hohen Prednisolondosen, stellen heute das größte ungelöste Problem dar.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie in der MIRRA-Studie</p> <p>Das IGWiG kritisiert, dass in der MIRRA-Studie eine zweckmäßige Vergleichsgruppe nicht vorgelegen hätte. Dies wäre dann der Fall gewesen, wenn das Protokoll eine Umstellung oder Steigerung der Immunsuppressiva und nicht nur der GC individuell ermöglicht hätte. Als Optionen werden CYC, RTX, AZA, MTX und MMF genannt. Hierzu ist aus Sicht der DGRh anzumerken:</p> <ul style="list-style-type: none">- CYC ist bei der EGPA in Fällen einer organ- oder lebensbedrohlichen Manifestation weiterhin Therapie der Wahl. Auch diese Therapie ist bei der EGPA vergleichsweise schlecht durch Studien belegt (siehe oben). Aufgrund der erheblichen Toxizität dieses Alkylanz ist es den o.g. Manifestationen vorbehalten und sollte auch nur kurz (3-6 Monate) eingesetzt werden; CYC ist keine Dauertherapie.- RTX wurde bisher bei der EGPA in einer RCT gegenüber SOC (standard of care: GC, CYC oder mittelpotente Immunsuppression) untersucht, die	<p>Im Rahmen der Basistherapie erhielten zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten OCS. Zusätzlich wurden im Interventionsarm bzw. Vergleichsarm 60 % bzw. 46 % der Patientinnen und Patienten mit einem Immunsuppressivum behandelt. Eine Behandlung mit Immunsuppressiva war nur erlaubt, wenn die Therapie bereits vor Studienbeginn initiiert und die Dosierung stabil gehalten wurde. Demnach stand der Studienärztin oder dem Studienarzt zu Studienbeginn keine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung, die den Patientinnen und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt einer Anpassung bedurft hätten, eine solche patientenindividuelle Therapieoptimierung ermöglicht hätte. Für wie viele Patientinnen und Patienten, v.a. diejenigen mit einer aktiven EGPA zu Studienbeginn, eine Optimierung der Therapie angezeigt gewesen wäre, ist anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten nicht abschätzbar.</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aber nur als Abstract (REOVAS-Trial, NCT02807103, Terrier B, ACR 2021 late breaking abstract), und noch nicht als Vollpublikation zur Verfügung steht. Nach vorläufigen Daten ist RTX einer SOC nicht überlegen. Fallserien legen eine Wirksamkeit insbesondere bezüglich vaskulitischer Symptome nahe, so dass RTX eingesetzt werden kann, sofern eine auf CYC refraktäre Erkrankung vorliegt oder bei grundsätzlich gegebener CYC-Indikation eine Kontraindikation für CYC besteht, möglicherweise aber insbesondere bei vaskulitischen ANCA-positiven Verläufen, die der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der MPA ähnlich sind (hier besteht bereits eine Zulassung für GPA/MPA). Ob RTX bei eosinophilen Manifestationen überhaupt ausreichend wirksam ist, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend belegt und zu bezweifeln. Auch für RTX besteht keine Zulassung für die EGPA.</p> <p>- CYC und RTX wären im Rahmen der MIRRA-Studie keine zweckmäßige Vergleichstherapie, da Patienten mit entsprechender Krankheitsschwere nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Der Hinweis des IGWiG mit Verweis auf die Fachinformation, die Anwendungsgebiete würden auch eine lebensbedrohliche Manifestation umfassen, ist unverständlich, bzw. nicht nachvollziehbar, da die Fachinformation genau diese Einschränkung der fehlenden Daten zu dieser Patientengruppe beinhaltet. Dies entspricht auch dem praktischen Vorgehen und den derzeit verfügbaren Empfehlungen insofern, als dass bei einer</p>	<p>Auch im Studienverlauf war eine Anpassung der Therapie, d.h. sowohl eine Änderung der Dosierungsanpassungen als einen Wechsel bzw. die Initiierung einer Therapie, zur Behandlung neu aufgetretener Symptome oder bei Verschlechterung bestehender Symptome ohne permanenten Abbruch der Studienmedikation ausschließlich bei den OCS und nicht bei den Immunsuppressiva erlaubt.</p> <p>Darüber hinaus deuten die vorgelegten Subgruppenanalysen für das Merkmal Immunsuppressivum als Begleitbehandlung (ja/nein) darauf hin, dass eine immunsuppressive Therapie möglicherweise Rezidive vorbeugt bzw. zur Remission geführt hätte. Diesen Subgruppenanalysen zufolge ist der Vorteil von Mepolizumab beim Endpunkt Remission bei Patientinnen und Patienten ohne Immunsuppressivum als Begleitbehandlung ausgeprägter als bei Patientinnen und Patienten mit Immunsuppressivum. Vollständige Daten zur Subgruppenanalyse wurden jedoch nicht vorgelegt.</p> <p>Außerdem wird aufgrund der geringen Remissionsrate im Kontrollarm angenommen, dass bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten eine Anpassung oder Initiierung einer immunsuppressiven Therapie angezeigt gewesen wäre. Nach der Remissions-Definition der EULAR, d.h. fehlende Krankheitsaktivität (BVAS = 0) und OCS-Dosis (\leq 7,5 mg/Tag) befanden sich zu Studienbeginn lediglich sechs</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>refraktären Erkrankung, z.B. aufgrund eines refraktären Asthmas oder einer refraktären Sinusitis, selbstverständlich kein CYC- oder RTX-Einsatz erwogen würde.</p> <ul style="list-style-type: none">- AZA wird ebenfalls als mögliche Wechseltherapieoption genannt. In MIRRA waren 15 % in der Placebogruppe und 29% in der Mepolizumabgruppe mit AZA behandelt. Der Einsatz von AZA entspricht zwar noch den aktuellen deutschen Empfehlungen, jedoch besteht kaum eine überzeugende Evidenz hierfür (siehe oben). Daraus folgt, dass eine Ein- oder Umstellung von GC-Monotherapie oder von einem anderen Immunsuppressivum auf AZA keine sinnvolle Option darstellt.- MTX ist eine weitere remissionserhaltende Option und seine Effektivität bisher ebenfalls schlecht belegt (siehe oben). Wie bereits erwähnt, sind beide Präparate für die Kontrolle klassischer Vaskulitismanifestationen sinnvoll; eine Effektivität dieser Präparate bei dezidiert eosinophilen Organmanifestationen hingegen ist nicht belegt.- Bei der MIRRA-Studienpopulation bestand eine mittlere Krankheitsdauer von 5,9 Jahren in der Placebogruppe und 5,2 Jahren in der Mepolizumab-Gruppe. 45% (Placebo) und 67% (Mepolizumab) hatten in den zwei Jahren vor Studienbeginn zwei oder mehr Rezidive. Die Patienten waren an spezialisierten Zentren behandelt. Daraus folgt, dass die konventionellen immunsuppressiven Maßnahmen, soweit sie	<p>Patientinnen und Patienten, davon zwei im Kontrollarm in einer vollständigen Remission. In der Studienbeschreibung wurde nicht dargelegt, warum bei den übrigen Patientinnen und Patienten über die Anpassung der OCS-Dosis hinaus keine Anpassung oder Neuinitiierung der Therapie mit den übrigen Immunsuppressiva sachgerecht gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau besteht eine so große Unsicherheit, ob zumindest für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Initiierung oder Anpassung der immunsuppressiven Therapie angezeigt gewesen wäre, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie insgesamt als nicht ausreichend umgesetzt angesehen wird. Daher kann die Studie MIRRA nicht herangezogen werden und es liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sinnvoll erschienen, im Vorfeld weitgehend ausgeschöpft gewesen sein dürften. Dies wird auch dadurch deutlich, dass mit Studienbeginn lediglich 48% der Patienten in der Placebogruppe überhaupt eine zusätzlich immunsuppressive Therapie erhalten haben, während 72% eine solche Therapie im bisherigen Krankheitsverlauf erhalten hatten. Es gab demnach einen erheblichen Patientenanteil, bei dem die behandelnden Zentren der Auffassung waren, dass eine solche Zusatztherapie wenig erfolgversprechend wäre. Hier spielt wiederum eine Rolle, dass bei der MIRRA-Studienpopulation Patienten mit dominant vaskulitischer Ausprägung eher unterrepräsentiert waren. In diese Subgruppe fallen ANCA-positive (19% und 19%) Patienten mit Purpura (12% und 13%) und Glomerulonephritis (0% und 1%). Hingegen dominierten die eher eosinophilen Manifestationen: Asthma 100% und 100%, Sino-nasale Symptome 94% und 94%. Üblicherweise finden sich in Kohortenanalysen > 30% ANCA-positive Patienten (Moosig F et al.(10), Comarmond C et al (2)). Auch diese Verteilung legt nahe, dass unter der bereits initiierten Therapie die vaskulitischen Symptome unter Kontrolle waren, während die eosinophilen Manifestationen die initial hohen GC-Dosen als wesentlich wirksames Prinzip erklären. Aus all dem folgt, dass eine Steigerung, ein Wechsel oder auch eine Initiierung einer Therapie mit AZA, MTX oder MMF, anders als vom IGWiG eingeschätzt, kaum einen wesentlichen Einfluss gehabt hätte. Dies wird durch Daten aus großen Kohorten mit Langzeitverlaufsbeobachtung bei</p>	

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zentrumsbehandlung belegt. So erhielten trotz hoher Rezidivraten in der bisher größten veröffentlichten Kohorte (Comarmond C et al (2)) ebenfalls nur 70,8% der Patienten über den gesamten Verlauf (mittleres Follow-up 66 Monate) ein zusätzliches Immunsuppressivum über GC hinaus.</p> <p>- In MIRRA konnte unter Mepolizumab eine hochsignifikante Reduktion der GC-Dosis gegenüber Vergleichstherapie erreicht werden. So konnten GC unter Placebo bei 3%, unter Mepolizumab bei 18% ganz beendet werden. Zusätzlich erreichten unter Mepolizumab 26% einen Prednisolondosis von unter 4mg/d (dem Remissionskriterium entsprechend), während dies unter Placebo nur bei 4% gelang. Die Odds Ratio für diese Unterschiede wurde mit 4,32 berechnet. Eine große deutsche Kohortenanalyse an 150 Patienten (Moosig F et al.(10)) zeigte, dass trotz einer sehr engen Patientenführung mit wiederholten Anpassungen konventioneller Immunsuppressiva eine Prednisolondosis von unter 7,5mg/d in >30% der Zeit nicht gelang. Die mittlere tägliche Dosis in dieser Kohorte betrug 7,8mg. Am Ende der Follow-up-Zeit in dieser Kohortenstudie betrug die mittlere Prednisolondosis 8,3mg/d, trotz der vorangegangenen Wechsel und Dosissteigerungen der konventionellen Immunsuppressiva, die in dieser Untersuchung auch CYC-Therapien bei gravierender Organbeteiligung beinhaltenden. Der Anteil</p>	

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der „vaskulitischen“ Patienten war in dieser Kohorte zudem deutlich höher als in MIRRA. Auch in der bisher größten Kohortenstudie (2) konnte unter konventioneller Therapie (der nach IGWiG zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend) eine GC-Freiheit am Ende des Follow-ups nur bei 15,7% erreicht werden, während mehr als 50% der Patienten Prednisolondosen von >7,5mg/d benötigten. Die mittlere tägliche GC-Dosis zu diesem Zeitpunkt lag bei 12,9mg Prednisolon. Es ist daher sehr unwahrscheinlich, dass ein Wechsel, eine Dosisseigerung oder eine Neueinleitung einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie einen ähnlichen Effekt auf die GC-Dosis in der Kontrollgruppe ergeben hätte, wie unter Mepolizumab beobachtet. Allein dieses Potential zur deutlichen Reduktion der GC stellt eine außerordentlichen klinischen Zusatznutzen dar. Die Effektivität von Mepolizumab wird auch dadurch belegt, dass es in der Nachbeobachtungsphase der MIRRA-Studie nach Entzug des Medikaments zu einer hohen Rate an Rezidiven kam.</p> <p>- Die MIRRA-Studie wird unter Vaskulitis- und EGPA-Spezialisten als wegweisende Studie eingeschätzt. Das Studiendesign und die Endpunkte wurden im Vorfeld mit EMA und FDA abgestimmt, gerade mit dem Ziel eine zulassungsrelevante Aussage bei diesem schwierigen Krankheitsbild zu ermöglichen. Die Qualität der Studie ist durch die Veröffentlichung im NEJM dokumentiert. Neuere Leitlinien, vor allem die des American College of Rheumatology (Chung SA et al.(4)), empfehlen Mepolizumab</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf der Grundlage dieser Studie als Erstlinientherapie für Patienten ohne organ- oder lebensbedrohliche Krankheitsmanifestation. In den bereits laufenden weiteren kontrollierten Studien wird die Behandlung mit Mepolizumab bereits als Standardtherapie und damit als neue zweckmäßige Vergleichstherapie gesehen (z.B. MANDARA-Studie).</p> <p>- Es liegt Evidenz aus anderen nicht-kontrollierten Untersuchungen und aus weiteren Analysen der MIRRA-Studie vor, die berücksichtigt werden sollten. Wegen der extremen Seltenheit der EGPA ist es nicht sinnvoll, die gleichen Anforderungen an die Datenqualität zu stellen, wie bei Studien zu häufigen Erkrankungen. Daher sei hier insbesondere auf die Analyse an 203 Patienten unter Mepolizumab von Betiol et al (1) verwiesen. In diesem Zusammenhang ist auch anzumerken, dass das IQWiG für Mepolizumab sowohl beim eosinophilen Asthma, als auch bei der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen einen Zusatznutzen anerkennt, nicht aber bei der EGPA, obwohl dies in der in MIRRA untersuchten Population dominante und wesentliche Manifestationen waren. Genau diese Art eosinophiler Manifestationen der EGPA machen die häufigen Rezidive und die schlechte Reduzierbarkeit der GC bei der Langzeitbehandlung der EGPA aus.</p> <p>Schlußbemerkung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend ist aus Sicht der DGRh festzuhalten, dass Mepolizumab ungeachtet der problematischen Bewertung des IQWiG die einzige für dieses schwere, oft lebensbedrohliche Krankheitsgeschehen zugelassene Therapie darstellt und sich als wirksam für alle Krankheitsvarianten erwiesen hat. Auch in der bewerteten MIRRA-Studie hat sich entgegen der IQWiG-Einschätzung sein großer Nutzen gezeigt (u.a. GC-Einsparung). Dies deckt sich nicht nur mit der praktischen Erfahrung, sondern auch mit den derzeitigen Empfehlungen unterschiedlicher Fachgesellschaften. Nach unserer Einschätzung stellt Mepolizumab eine große Bereicherung für die Behandlung der EGPA dar.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Nicht zutreffen

Literaturverzeichnis

1. Betsios A et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74: 295-306.
2. Comarmond C et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Clinical characterization and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French vasculitis study group cohort. *Arthritis Rheumatol* 2013; 65: 270-281.
3. Cohen P et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57(4): 686-93.
4. Chung SA et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 1366-1383.
5. Hellmich B et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: Update on classification and management. *Z Rheumatol* 2022; doi: 10.1007/s00393-021-01153-6.
6. Jayne D et al. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *NEJM* 2003; 349:36-44.
7. Lyons P et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun* 2019; 10: 5120.
8. Maritati F et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis. A randomized trial. *Plos One* 2017, 12(10): e0185880.
9. Mohammad AJ et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis* 2016; 75 :396-401.
10. Moosig F et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: monocentric experience in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1011-7.
11. Moosig F und Holle JU. Current treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Z Rheumatol* 2019; 78: 333-338.
12. Puechal X et al. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 2175-2186.
13. Ribi C et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2): 586-94.
14. Schirmer JH et al. S1 guidelines Diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Z Rheumatol* 2017; 76(Suppl 3): 77-104.
15. Steinfeld J et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 2170-2177.

- 16.** Wechsler ME et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *NEJM* 2017; 376: 1921-32.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab (Nucala)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2022 eine Nutzenbewertung zu Mepolizumab (Nucala) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Mepolizumab in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs fest. Zudem definiert der G-BA folgende Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: „Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie Glukokortikoide gegebenenfalls in Kombination mit den Immunsuppressiva Cyclophosphamid, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Azathioprin als geeignete Komparatoren erachtet.“</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die zweckmäßige Vergleichstherapie sei laut IQWiG nicht adäquat umgesetzt gewesen. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Mepolizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. April 2022

von 11:30 Uhr bis 12:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Herr Diessel

Herr Dr. Wernitz

Herr Renninger

Herr Lukas

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)**:

Frau Prof. Holle

Herr Prof. Moosig

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Atemwegsliga e. V.**:

Herr Dr. Kardos

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Münster (klinischer Fachexperte)**:

Herr Prof. Dr. Brehler

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie zu unserer Anhörung, die erste bezogen auf Mepolizumab – wir haben noch weitere, die folgen werden –, jetzt neues Anwendungsgebiet Behandlung der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis. Wir haben als Basis für diese Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer GSK, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und die Deutsche Atemwegsliga und als Kliniker Herr Professor Dr. Brehler, auch für den Ärzteverband der Deutschen Allergologen, und vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Herr Diessel, Herr Wernitz, Herr Renninger und Herr Lukas anwesend sein, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Frau Professor Holle und Herr Professor Moosig, für das Universitätsklinikum Münster Herr Professor Dr. Brehler und Herr Dr. Rasch für den vfa. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Herr Dr. Kardos, Sie sind erst für die nächste Anhörung da.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga e. V.): Für beide Anhörungen. Ich habe zwei Links für beide Anhörungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind für beide Anhörungen. Dann ist Herr Kardos hiermit auf der Liste. – Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff darzulegen. Dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Bitte schön, Herr Diessel, Sie haben das Wort.

Herr Diessel (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundlichen einleitenden Worte Gerne darf ich zunächst kurz unser Team und mich vorzustellen. Das sind Herr Dr. Martin Wernitz aus der Medizin, Herr Marco Lukas aus dem Market Access, Herr Marius Renninger aus der Biostatistik, und mein Name ist Matthias Diessel, ich leite den Bereich Market Access bei GSK.

Der monoklonale Antikörper Mepolizumab wurde 2015 erstmals im Anwendungsgebiet schweres refraktäres eosinophiles Asthma bei Erwachsenen zugelassen, die Zulassung wurde 2018 auf Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren erweitert. Für diese Anhörung ist die folgende aktuelle Indikationserweiterung relevant: Anwendungsgebiet der Patienten ab sechs Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis, abgekürzt EGPA. Ich möchte drei Aspekte ansprechen: erstens das Erkrankungsbild, zweitens die bisherigen Therapieoptionen und drittens die Studienergebnisse zu Mepolizumab.

Erstens, das Erkrankungsbild: Bei der EGPA handelt es sich um eine schwerwiegende bis lebensbedrohliche Erkrankung, die als „Orphan disease“ eingestuft wird. Die EGPA tritt meist im Erwachsenenalter auf und betrifft Frauen und Männer gleichermaßen. Das klinische Erscheinungsbild der EGPA ist sehr unterschiedlich. Im Vorfeld der EGPA besteht bei vielen Patienten über viele Jahre hinweg ein Asthma bronchiale und/oder eine allergische Nasenschleimhautentzündung und Nasennebenhöhlenentzündung. Im Verlauf der EGPA kommt es im Blut zu einem massiven Anstieg der eosinophilen Granulozyten und zu einer Entzündung von Blutgefäßwänden, einer Vaskulitis. Vaskulitis verursacht oft – von Tag zu Tag wechselnde – Gelenkschmerzen und muskelkaterähnliche Beschwerden. Im Rahmen der Vaskulitis kann es zu Entzündungen in vielen Organen kommen, zum Beispiel in Lunge, Herz, Magen-Darm-Trakt, Haut, Nieren und im Nervensystem. Die EGPA hat meist einen schubförmig remittierenden Krankheitsverlauf. Dies führt zu fortschreitenden unheilbaren

Organschäden und schweren, potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen. Patienten mit EGPA haben auch eine deutlich verringerte Lebensqualität.

Zweitens, die bisherigen Therapieoptionen: Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie der EGPA sind sehr begrenzt. Bis zur Zulassung von Mepolizumab waren ausschließlich systemische Glukokortikoide zur Behandlung der EGPA zugelassen. Die zur Behandlung empfohlenen Therapien, wie orale Kortikosteroide oder Immunsuppressiva, basieren jedoch auf limitierter Evidenz und weisen ein ungünstiges Sicherheitsprofil auf. Auch zielen die bisherigen Therapien ausschließlich auf die Behandlung der Krankheitssymptome ab und sind unwirksam gegen die Ursachen der EGPA. Folglich ist Mepolizumab die erste zielgerichtete ursächliche Therapieoption.

Das Hauptziel der EGPA-Behandlung ist ein langanhaltender Rückgang der Symptome (also Remission), das Verhindern von Rezidiven sowie die Verringerung der eingesetzten OCS-Dosierungen, um auch eine Verringerung der Nebenwirkungen und Belastungen von OCS zu erreichen.

Drittens, die Studienergebnisse zu Mepolizumab: Mepolizumab wurde in der randomisierten doppelblinden kontrollierten Phase III Studie MIRRA untersucht. Diese Studie stellt einen Meilenstein in der Behandlung von Patienten mit EGPA dar. Sie ist die bisher einzige Studie, die Evidenz für die Anwendung eines Arzneimittels zur Behandlung der EGPA gezeigt hat. Die Diagnosekriterien von MIRRA haben Eingang in den klinischen Alltag gefunden.

Die MIRRA-Studie orientiert sich an der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Mepolizumab wird mit OCS verglichen, dem bisher einzigen in der Behandlung der EGPA zugelassenen Arzneimittel. In beiden Behandlungsarmen konnten die Patienten gegebenenfalls weitere immunsuppressive Therapie erhalten.

Das Therapieziel der MIRRA-Studie wurde mit Mepolizumab durch erhebliche Verbesserungen hinsichtlich der Remission, des Zeitgewinns bis zum ersten EGPA-Rezidiv, der Halbierung der EGPA-Rezidiv-Jahresrate und der Verringerung der OCS-Dosis erreicht. Mepolizumab war auch in diesem Krankheitsbild gut verträglich, linderte krankheitsspezifische Symptome und verbesserte dadurch spürbar die Lebensqualität. Insgesamt belegt die MIRRA-Studie als erste RCT bei schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA den erheblichen medizinischen Zusatznutzen von Mepolizumab. – Wir freuen uns auf Ihre Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Diessel, für die Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Vielleicht können Sie uns kurz erläutern, wie die EGPA in der klinischen Praxis behandelt wird. Dabei wäre für mich von besonderem Interesse, wie bei Rezidiven oder refraktären Erkrankungen vorgegangen wird und welche Rolle der Beginn oder die Anpassung einer immunsuppressiven Therapie spielt.

Zweite Frage: Ist der Krankheitsverlauf der EGPA bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar, oder gibt es wesentliche Unterschiede, zum einen im Krankheitsverlauf, zum anderen möglicherweise in der Behandlung? Das wären zwei Dinge, über die wir zu Beginn sprechen könnten. Ich sehe, Herr Kardos hat die Hand gehoben. Ich bitte, Wortmeldungen im Chat zu schreiben. Ich beginne mit Herrn Kardos.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga e. V.): Vielen Dank. – Es handelt sich um eine relativ seltene Erkrankung mit einem nicht vorhersagbaren Verlauf, manchmal außerordentlich bedrohlich, manchmal nicht beherrschbar. Wenn es beherrschbar ist, dann sind als Therapien, die vom G-BA aufgeführt sind, immunsuppressive Therapien, zytotoxische Therapien und Kortikosteroid-Therapien verfügbar. Es ist außerordentlich schwierig, eine Balance zwischen den Patienten in einem einigermaßen stabilen Zustand zu finden und andererseits nicht zu sehr täglich 50 mg Prednisolon über Jahre mit schwerwiegenden Nebenwirkungen zu geben.

Ich habe die Begründung des IQWiG gelesen. Meine einzige Anmerkung dazu ist: Wenn ein Patient unter einer Therapie, die hier aufgeführt wurde, überhaupt einigermaßen stabil

gehalten werden kann, wird ein Kliniker nicht versuchen, die Kortison-Dosis zu erhöhen – vielleicht ist es noch ein wenig besser – oder eine neue immunsuppressive Therapie einzuführen; es sei denn, es ist eine katastrophale Verschlechterung. Dann muss man das machen. Ich behandle schon drei Patienten mit Mepolizumab. Ich sehe den Vorteil darin, dass man eine wenig toxische Therapie – mittlerweile hat man sechs Jahre Erfahrung damit – haben kann, die auf die Dauer gesehen die zytotoxischen und die Kortikosteroid-Therapien ersetzt. Das ist ein Riesenvorteil im Hinblick auf die Lebensqualität, auf die Lebenserwartung des Patienten. Inwieweit sich das bei dieser seltenen Krankheit in einer doppelblinden randomisierten Studie erfassen lässt, habe ich meine Zweifel.

Wie gesagt, man versucht als Kliniker, diese rezidivierende, häufig in Schüben auftretende Erkrankung mit einer so niedrigen nebenwirkungsreichen Therapie zu behandeln, wie es nur möglich ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kardos. – Jetzt habe ich Frau Professor Holle.

Frau Prof. Holle (DGRh): Vielen Dank. – Ich möchte kurz Stellung nehmen. Mein Kollege, Herr Professor Moosig, den Sie hier auch sehen, und ich sind zuständig für die deutschen Leitlinien. Ich bin auch unter anderem bei den europäischen Leitlinien für diese Erkrankung dabei. Die Tatsache, dass Glucocorticoide zugelassen sind und bei dieser Erkrankung angewendet werden, ist unbestritten. Aber in der klinischen Praxis werden Sie kaum Patienten finden, die durch eine Glucocorticoid-Monotherapie in eine ausreichende Remission und dauerhafte Remission kommen, vor allen Dingen, dass sie wirklich auf die sogenannte frühere alte Cushing-Schwelle von Prednisolon 7,5 mg pro Gramm oder weniger herunterkommen. Das heißt: Auch wenn Sie keine anderen zugelassenen Therapien haben, haben Sie immer schon konventionelle Immunsuppressiva angewendet. Das steht auch so in den Leitlinien, selbst wenn es keine randomisierten kontrollierten Studien dazu gibt.

Was bei dieser Erkrankung sehr wichtig ist, das haben wir versucht, in unserer Stellungnahme zu verdeutlichen: Die EGPA ist eine heterogene Erkrankung. Wir haben zwei Phänotypen, die miteinander überlappen. Der eine Phänotyp ist die Vaskulitis, die eher einen Autoantikörper hat, der ANCA heißt. Die können Sie mit einer konventionellen Immunsuppression oder Rituximab, einer B-Zell-depletierenden Therapie, wahrscheinlich sehr gut behandeln.

Die Mehrzahl der Patienten hat aber eosinophile Organmanifestationen, Sinusitis, Asthma, möglicherweise andere Organbeteiligungen mit einer eosinophilen Organinfiltration. Die klinische Praxis sagt eindeutig, dass diese von Mepolizumab außerordentlich profitieren. Wir senken den Steroidbedarf ab. Sie wissen, die hochdosierte Langzeitsteroidtherapie ist mit vielen Komplikationen behaftet, und wir kontrollieren diese Erkrankung. Man muss sagen, dass in der MIRRA-Studie die Endpunkte sehr streng gewählt worden sind. Deshalb mag das Outcome bezüglich der Remissionsraten für Sie enttäuschend sein, aber der Endpunkt mit der Reduktion des Prednisolons auf 4 mg pro Tag war sehr stark und sehr streng gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holle, für diese Einordnung. – Ich sehe gerade Herrn Moosig vor mir. Haben Sie noch Ergänzungen, Herr Moosig, oder Haken daran?

Herr Prof. Moosig (DGRh): Ich habe keine Ergänzung mehr. Das kann ich nur unterstreichen. Vielleicht noch als Ergänzung zu dem Kollegen von vorhin, dass wir mittlerweile zahlreiche Patienten schon vor der Zulassung mit Mepolizumab behandelt haben. Das ist jetzt keine wissenschaftliche Evidenz, aber es bestätigt sich im klinischen Alltag, dass das ein extrem wertvolles Medikament bei dieser Erkrankung ist, und sehr vielen Patienten mit ganz wenig unerwünschten Wirkungen erlaubt, die Glucocorticoide zu reduzieren oder ganz abzusetzen und häufig konventionelle immunsuppressive Medikamente ganz abzusetzen, sodass sich das, was man aus der MIRRA-Studie und den sekundären Auswertungen dazu herauslesen kann, im klinischen Alltag voll bestätigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Moosig. – Jetzt Herr Professor Brehler, dann eine Frage von Frau Wenzel-Seifert. Herr Professor Brehler.

Herr Prof. Brehler (Uniklinik Münster): Vielen Dank. Ich wollte das gern unterstützen. Die Glucocorticoide sind bei vielen Patienten in ausreichender Menge gegeben, in der Lage, die Erkrankung zu kontrollieren, aber wegen der Nebenwirkungen nicht möglich. Das ist der Hauptgrund für die Immunsuppression, die letztlich aber nicht zugelassen ist und damit bei den Patienten strenggenommen einen Heilversuch darstellen würde. Das wollte ich nur anmerken. Das heißt, wir haben keine anderen zugelassenen Therapien. Wenn wir hier eine Möglichkeit haben, die Steroiddosis zu senken und vielleicht zusätzlich andere Immunsuppressiva zu ersetzen, ist das ein wesentlicher Fortschritt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Brehler. – Frau Wenzel-Seifert, KBV.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine weitere Frage zu den Immunsuppressiva. Ich habe herausgelesen und gehört, dass es verschiedene Gründe gibt, die gegebenenfalls einzusetzen, einmal, um eventuell den Krankheitsverlauf zu beeinflussen. Ich habe der Evidenz entnehmen können, dass das eher nicht der Fall ist, dass die Studien dazu keine eindeutigen Daten zeigen, dass es hier tatsächlich Effekte gibt. Der andere Punkt ist, die Dosis der Glucocorticoide zu reduzieren. Die Frage ist: Ist das in Studien belegt, dass es tatsächlich erfolgreich ist? Oder machen Sie es nicht, weil es nicht zugelassen ist, wie es gerade anklang? Wie wird damit umgegangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte dazu etwas sagen? Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga e.V.): Ich glaube, wir versuchen alle, diese Patienten – ich habe welche, die ich seit 15 Jahren behandle – mit der niedrigsten möglichen Steroiddosis einigermaßen stabil zu halten. Das gelingt meistens nicht vollständig. Dazu kommen unter Umständen noch komplizierte kardiale Komplikationen etc. Ich denke, die Kortisonreduktion ist klinisch angestrebt und erstrebenswert, aber es gelingt in vielen Fällen nicht, vor allem nicht auf dem Niveau von 5 mg oder 7,5 mg. Die zusätzliche, nicht zugelassene Therapie hilft in vielen Fällen, aber auch diese Therapie ist toxisch und gerade über eine solch lange Behandlungszeit problematisch. Es ist ein Riesenvorteil, wenn man den Patienten jetzt mit einem nichttoxischen Behandlungsmodus helfen kann. In vielen Fällen gelang es, die Steroiddosis bei mir auf 2 mg, 3 mg, 4 mg täglich zu reduzieren, das Asthma zu kontrollieren und weiteren Organbeteiligungen vorzubeugen. Ich wüsste nicht, was ich mache, wenn diese Therapie bei den Patienten, die ich derzeit behandle, nicht mehr als erstattungsfähig angesehen wird. Wie werde ich diese Patienten dann weiter behandeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Moosig, dann Herrn Martin von GSK. Den habe ich bei mir nicht auf dem Zettel. Aber das spielt keine Rolle, wer immer der Martin ist, hat das Wort und dann Frau Wenzel-Seifert zur Nachfrage. Herr Professor Moosig.

Herr Prof. Moosig (DGRh): Ich wollte nur ergänzen, dass es eher so ist, dass die Datenlage für konventionelle immunsuppressive Medikamente sehr schlecht ist. Der klinische Eindruck ist, dass bestimmte Konstellationen – das hat meine Kollegin, Frau Professor Holle, eben ausgeführt –, insbesondere die vaskulitischen Manifestationen, schon auf Cyclophosphamid und ähnliche immunsuppressive Medikamente ansprechen. Die Datenlage ist aber relativ dünn. Es gibt Studien, die teilweise mit gemischten Patientenkollektiven gemacht worden sind. Es gibt keine wirklich guten Studien, sodass die MIRRA-Studie, die erwähnt wurde, auch unter dem Gesichtspunkt der Studienpopulation und der Eindeutigkeit der Intervention besser ist, als das, was wir bisher hatten. Falls das die Frage war: Man kann schon sagen, dass konventionelle Immunsuppressiva auch eine gewisse Wirksamkeit haben. Ich hatte vorhin die

Frage so verstanden, als würden die nichts nützen. Sie sind in der Steroideinsparung hilfreich, aber nicht so effektiv, wie wir es jetzt mit dem Mepolizumab sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Moosig. – Jetzt kommt Herr Dr. Martin Martin. Ich nehme an, das ist Herr Renninger?

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Nein, Wernitz. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben den Rechner gewechselt?

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Nein. Ich weiß nicht, warum das so angezeigt wird. Tut mir leid. – Die Frage zur Evidenz: Nach unserem Kenntnisstand ist die MIRRA-Studie die erste randomisierte, klinisch kontrollierte Studie bei der EGPA überhaupt. Zu den Immunsuppressiva gibt es nach unserem Kenntnisstand bis dato keine Studien höherer Evidenz. Das sind alles Studien aus anderen Vaskulitiden, wo man gesagt hat, das ist auch eine Vaskulitis, dann könnte es möglicherweise auch wirken. In der Zwischenzeit gab es sogar eine Studie zum Azathioprin, die gezeigt hat, dass es nicht wirksam ist und keinen Effekt auf die Steroide hat.

Sie hatten, Herr Vorsitzender, noch die Frage zur Vergleichbarkeit zwischen Kindern und Erwachsenen gestellt. Dazu waren wir im engen Austausch mit den Zulassungsbehörden, weil es immer eine Gradwanderung ist, klinische Studien an Kindern durchzuführen, auf der anderen Seite ein hochfunktionales Arzneimittel, das gut verträglich ist, zur Verfügung zu stellen. In Absprachen mit der EMA sind wir zu dem Ergebnis gekommen, dass eine Studie bei Kindern nicht machbar ist. Es gab in der Literatur auch nur 100 Fälle beschrieben.

Die Frage war auch auf die Immunsuppressiva bezogen. Ich glaube, gerade da ist es besonders wichtig, noch einmal auf die Immunsuppressiva zu schauen; denn neben der Tatsache, dass die nicht zugelassen sind, es keine Daten gibt, darf man nicht vergessen: Immunsuppressiva sind mit erheblichen, auch Langzeitkomplikationen verbunden. Dazu gehören auch Sekundärneoplasien, Sekundärmalignome, die gerade bei einer solchen vulnerablen Patientengruppe berücksichtigt werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wernitz. – Jetzt habe ich noch einmal Frau Wenzel-Seifert und danach Frau Preukschat vom IQWiG. – Frau Wenzel-Seifert, KBV, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Meine Frage war eigentlich dahin gehend, dass es zwei Ziele der immunsuppressiven Therapie gibt, einmal, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen und das Einsparen der Glucos, was angesichts der Nebenwirkungen, die die haben, sicherlich ein wichtiges Ziel ist. Deshalb war die Frage: Setzen Sie sich dafür ein, oder ist das in diesem Patientenkollektiv vielleicht so, dass die das schon alle gehabt haben und das dann nicht mehr gemacht wird?

Die zweite Frage möchte ich anschließen, weil das Thema mit den beiden Phänotypen, den vaskulitischen und den eosinophilen, von Frau Professor Holle genannt wurde. Das habe ich in den Stellungnahmen, muss ich gestehen, zum ersten Mal gelesen. Als wir die Beratungsanfragen zu beantworten hatten, war das eigentlich kein Thema. Das ist noch nicht so lange her. Insofern hätte ich gern gewusst: Ist das ein neuer Gesichtspunkt in der Therapie der EGPA, der sich in den Leitlinien noch nicht niederschlägt? Vielleicht habe ich auch etwas überlesen.

Die zweite Frage, die sich dazu anschließt: Sie sagten, den vaskulitischen Typ würden Sie eher doch mit Immunsuppressiva behandeln. Das wäre dann aber in Analogie zu GPA und MPA; denn Evidenz gibt es für den vermutlich auch nicht, wenn es die insgesamt nicht gibt. Wie sieht die Studienpopulation in dieser Studie aus? Inwieweit kann man sagen, sind das Patienten, die weniger stark vaskulitisch und mehr durch die eosinophile Komponente beeinträchtigt sind? – Das war eine Batterie von Fragen. Ich kann die eine oder andere auch wiederholen, wenn sie unterwegs verlorengeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Holle, bitte.

Frau Prof. Holle (DGRh): Das Konzept ist nicht ganz neu, aber es ist neuer. Bis vor wenigen Jahren, muss man sagen, haben wir Mepolizumab offiziell nicht gehabt. Dass es diesen Phänotyp gibt, ist, sagen wir einmal, innerhalb der Vaskulitis-Community schon sehr lange bekannt. Es gibt auch eine entsprechende genetische Studie, nämlich die erste genomweite Analyse überhaupt, die ein europäisches Konsortium gemacht hat. Die zeigt sehr schön, dass es einen unterschiedlichen genetischen Hintergrund dieser zwei Phänotypen gibt. Sie untermauert auch noch einmal, dass es diese zwei Phänotypen gibt. Das ist eine Publikation Nature Communications aus dem Jahr 2017. Ich glaube, das haben wir auch aufgeschrieben. Sie sehen dort, dass dieser vaskulitische Phänotyp eher MPO-ANCA-positiv ist und einen ähnlichen genetischen Risikofaktor hat wie die MPA, die Mikroskopische Polyangiitis, während der eosinophile Phänotyp eher ANCA-negativ ist und genetische Risikofaktoren hat, die in Richtung gestörte Schleimhautbarriere gehen.

Das heißt: Vom genetischen Ansatz her kann man das sehr gut verstehen. Wenn man Kliniker ist und viele Patienten sieht, kann man das ebenfalls verstehen. Wenn Sie alte Kohortenpublikationen bereits aus dem Jahr 2005 aus Italien z.B. Alberto Sinico lesen, werden Sie finden, dass diese beiden Phänotypen auch damals schon beschrieben wurden. In Ermangelung einer damaligen Strategie, die eosinophilen gut therapieren zu können, wie wir es jetzt mit dieser Anti-Interleukin-5-Strategie haben, sind die in der Regel alle konventionell behandelt worden. Das große Problem ist dann immer, dass Sie diese persistierenden Manifestationen von Asthma, Sinusitis und möglicherweise auch Eosinophilie haben, während Sie das, was Vaskulitis und was schwer und organbedrohend ist, zum Beispiel mit Cyclophosphamid, wenn Sie eine klassische Glomerulonephritis oder eine alveoläre Hämorrhagie vor sich haben, gut behandeln können. Es gibt erste Daten, die noch nicht voll publiziert sind, dass man das wahrscheinlich ebenso mit Rituximab gut tun kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holle. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Dann vielleicht zur Studienpopulation in der MIRRA: Was waren das für Patienten, und woran erkennen wir das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Holle, bitte.

Frau Prof. Holle (DGRh): Sie sehen zunächst an den Einschlusskriterien, dass diese Patienten keine organbedrohenden Manifestationen haben durften. Die Vaskulitis-Manifestationen sind zumeist die, die organbedrohend sind, also das klassische pulmorenale Syndrom. Das heißt, Sie sehen hier eine Population, die eher nicht schwerkrank ist, wobei, wenn Sie in die Tabellen schauen, werden sie finden, dass aus Versehen auch einmal jemand dort aufgeführt ist, der eine kardiale Beteiligung, in der Regel eine Myokarditis, hat, von der wir uns vorstellen, dass sie durch eine eosinophile Organinfiltration bedingt ist. Bei diesen Manifestationen besteht eine Unsicherheit, ob wir ein sicheres Ansprechen auf Mepolizumab haben. Das wissen wir noch nicht. Das ist auch eine große Frage der Vaskulitis-Community. Das kann ich Ihnen nicht sicher beantworten. Aber der Phänotyp, der oft nicht sehr schwer erkrankt ist und diese eosinophilen Erkrankungen wie Asthma, Sinusitis, möglicherweise auch Polyneuropathie hat, wird auf Anti-IL-5 ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holle. – Jetzt hat sich noch Herr Wernitz gemeldet. Bitte schön, Herr Wernitz.

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Ich würde das noch ergänzen. Es war ein Einschlusskriterium in die MIRRA-Studie, dass die Patienten eine Eosinophilie und auch Asthma hatten, was in dem Zusammenhang ein eosinophiles Asthma ist. Das heißt, die Eosinophilie war irgendwo gegeben. Auch hatte ein nicht unerheblicher Anteil erhöhte ANCA-Werte, also die antinukleären Antikörper, sodass wir davon ausgehen, dass unabhängig von dieser Diskussion, die geführt wird und die absolut verständlich ist – – Es gab schon einmal andere Einteilungen

der Vaskulitiden. Früher hieß das auch Churg-Strauss, zurzeit ist es eine ANCA-assoziierte Vaskulitis. Das ist im wissenschaftlichen Fluss, das ist vollkommen okay. Aber da Patienten mit Eosinophilie und erhöhtem ANCA in die Studie eingeschlossen waren, gehen wir davon aus, dass die Studie vollkommen dem Anwendungsgebiet entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Moosig, bitte schön.

Herr Prof. Moosig (DGRh): Ich wollte das ergänzen, was Frau Holle gesagt hat, dass die Rezidive und vor allem häufig die eosinophilen Manifestationen eher das sind, was uns im Langzeitverlauf, also im chronischen Verlauf, die Probleme macht und was die hohen und eigentlich zu hohen Glucocorticoid-Dosen bedingt. Diese MIRRA-Population war zu einem größeren Teil mit Patienten, die rezidivierende Verläufe hatte. Da sind es häufig diese Manifestationen, entweder das Asthma selbst, das sehr hohe Glucocorticoid-Dosen erfordert und durch die reine inhalative Therapie nicht zu kontrollieren ist, oder auch sinusitische Manifestationen, also typische Dinge, die wir eher dieser eosinophilen Komponente der Erkrankung zurechnen würden. Daraus resultierend kann man Ihre erste Frage, ob wir Immunsuppression zur Krankheitseindämmung oder zur Glucocorticoid-Einsparung nicht sauber trennen, weil es eigentlich das Gleiche ist, dass man von diesen Kortison-Dosen herunterkommt.

Wenn Sie die Remissionskriterien anschauen, werden Sie sehen, dass in der Regel eine Glucocorticoid-Grenze genannt ist, ab der man überhaupt erst von einer Remission sprechen kann. Das war zum Beispiel in der MIRRA-Studie mit 4 mg Prednison-Äquivalent pro Tag sehr streng gefasst. Die üblichen, zum Beispiel von der EULA definiert, sind 7,5 mg. Das ist ein fester Bestandteil des Kriteriums der Remission. Insofern kann man das nicht trennen. Ganz wichtig ist immer das Anliegen, von den hohen Glucocorticoid-Dosen herunterzukommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Moosig. – Jetzt dazu eine Nachfrage von Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Preukschat.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich bin jetzt vielleicht ein wenig insistierend. Das liegt daran, dass ich immer noch hin und herschwimme. Es ist überhaupt die Frage, die wir hier beantworten müssen: Hätten diese Patienten vermehrt mit Immunsuppressiva behandelt werden sollen, ja oder nein? Nun haben wir die beiden Phänotypen, die Sie uns im Rahmen des Verfahrens erläutert haben. Nun frage ich mich: Wenn Sie vorher gesagt haben, eigentlich hätte man die nicht mit Immunsuppressiva behandeln müssen oder allenfalls zur Einsparung von Glucos, wobei das durchaus ein nicht unwesentliches Ziel ist, passt das zu der Studienpopulation? Sind das vor allen Dingen Patienten, von denen man sagen würde, dass sie eher nicht von Immunsuppressiva profitieren würden, weil sie einen eosinophilen Typ haben? Das war eigentlich meine Frage. Wie stelle ich das anhand der Patientencharakteristika fest? Woran kann man das ablesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Professor Holle.

Frau Prof. Holle (DGRh): Anhand der bestehenden Patientencharakteristik dieser MIRRA-Studie können Sie das nicht sicher auseinanderdividieren. Aber an der Tatsache, dass die alle schon Standard of care und eine Immunsuppression haben, können Sie sehen, dass diese Immunsuppression einen gewissen Sinn hat. Darauf satteln Sie dann dieses Mepolizumab auf. Es wird Ihnen definitiv für diese eosinophilen Manifestationen und insbesondere für die Langzeitkontrolle helfen; denn wie mein Kollege schon ausgeführt hat, das Problem dieses relapsierenden und rezidivierenden Verlaufs sind zumeist Asthma-Exazerbationen mit Anstieg der Eosinophilen mit einem Rhinitis-/Sinusitis-Problem. Das werden Sie möglicherweise durch Mepolizumab allein oder in Kombination mit einer reduzierten Glucocorticoid-Dosis, möglicherweise zusätzlich noch mit Standardimmunsuppression lösen.

Es kann auch sein, dass Sie einen Phänotyp haben, der überlappt. Sie haben durchaus Patienten, die MPO-ANCA-positiv sind und einmal eine Glomerulonephritis gehabt haben. Das

ist das, was wir Vaskulitismanifestation nennen. Aber die haben vielleicht auch ein therapierefraktäres Asthma mit einer eosinophilen Alveolitis, also einer entsprechenden Lungenmanifestation gehabt. Diese Patienten profitieren wahrscheinlich von beiden, nämlich Steroiden, möglicherweise einer konventionellen Immunsuppression wie MTX oder AZA plus Mepolizumab.

Es liegen leider, das ist das Problem, viele Daten nicht vor, weil die Studien nicht gemacht worden sind. Das muss man im Hinterkopf behalten. Die konventionelle Immunsuppression hat sicherlich einen gewissen Stellenwert, aber das Mepolizumab ist ein entscheidender Game Changer, um den langzeitrezidivierenden und relapsierenden Verlauf zu kontrollieren und die Glucocorticoide herunterzubringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Holle. – Jetzt habe ich Herrn Professor Moosig und Herrn Dr. Kardos. Herr Professor Moosig, bitte.

Herr Prof. Moosig (DGRh): Ich kann das kurz dahin gehend ergänzen: Ich glaube, die Kernfrage, die dahintersteckt, ist, ob in der MIRRA-Studie eine geeignete Vergleichstherapie gewählt wurde. Da das in der Studie so und nicht anders gemacht wurde, wird man die Frage aus meiner relativ umfangreichen Erfahrung mit dieser Erkrankung ganz definitiv nicht beantworten können. Unter Berücksichtigung dieser Studienpopulation ist mein Eindruck nicht, dass man durch eine Steigerung der konventionellen Immunsuppressiva diesen Effekt an Glucocorticoid-Einsparung auch auf die Remissionsraten erreicht hätte. Ich bin sehr überzeugt davon, dass es nicht so ist. Aber da die Studie so designt war, wie sie designt war, kann ich es nicht beweisen.

Was man vielleicht noch im Hinterkopf haben muss, ist, dass wir von einer extrem seltenen Erkrankung reden. Alle, die sich mit Vaskulitiden beschäftigen, sind extrem begeistert, dass es überhaupt gelungen ist, eine solche RCT weltweit mit dieser Patientenzahl aufzustellen. Wenn Sie das mit Standardstudien vergleichen, zum Beispiel bei Hypertonus usw., ist das eine lächerlich geringe Patientenzahl. Aber für unsere Verhältnisse ist das schon wahnsinnig gut, weil diese Krankheit extrem selten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Moosig. – Herr Dr. Kardos.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga e. V.): Ich möchte aus meiner klinischen Sicht unterstützen, dass eine scharfe Unterscheidung zwischen asthmatischen Beschwerden, also eosinophilen Beschwerden, auf der einen Seite und vaskulitischen Beschwerden auf der anderen Seite klinisch nicht möglich ist. Nachdem die AZA oder Cyclophosphamide oder was auch immer auch zur Kortisonreduktion Gott sei Dank beigetragen haben, verwischt sich das alles. Es ist noch zu bedenken, dass es Langzeitverläufe gibt. Möglicherweise kann sich auch dieser Phänotyp ändern. Ich habe gesehen, dass die Zugabe von Mepolizumab den Verlauf und die toxischen Kortisondosen auf jeden Fall zu reduzieren vermag. Wie sich das auf die Immunsuppression durch Azathioprin und Co. auswirken wird, kann ich aus meiner Erfahrung nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kardos. – Jetzt Herr Wernitz von GSK dazu.

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Unabhängig von der Frage der fehlenden Zulassung und der Evidenz: Es wird, wie schon gesagt wurde, quasi als individueller Heilversuch gemacht. Wir haben in der MIRRA-Studie diese Patienten gehabt. 77 Prozent der Patienten hatten bereits im Vorfeld Immunsuppressiva und sogar 34 Prozent Cyclophosphamid. Das heißt, man kann sagen, es ist wirklich alles ausgeschöpft worden. Aus der Literatur ist bekannt, dass Glucocorticoide, gegebenenfalls in Kombination mit Immunsuppressiva, nicht wirklich zu einer dauerhaften Rezidivfreiheit führen. Deshalb ist es wichtig, eine Substanz einzuführen, die gezielt an die Eosinophilen angreift.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wernitz. – Jetzt habe ich Frau Preukschat vom IQWiG. Bitte schön, Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich wollte auf einige Dinge zurückkommen, die schon angesprochen wurden, aber zu denen ich noch Fragen habe. Zunächst als Anmerkung und vielleicht als Beruhigung für einige Kliniker, die hier erstmals dabei sind: Es geht hier nicht um die Erstattungsfähigkeit des Arzneimittels, sondern es ist erstattungsfähig und wird es auch bleiben.

Unsere Aufgabe ist, eine Aussage zum Zusatznutzen zu machen. Das heißt: Können wir diesem Effekt, den wir in der MIRRA-Studie sehen, trauen? Und vor allen Dingen: Können wir dem Effekt in seiner Größenordnung trauen? Das ist auch etwas, was schon angesprochen worden ist. Nach allem, was heute gesagt wurde, habe ich noch zwei Fälle. Es wurde zwar richtigerweise gesagt, in der Vergangenheit hat ein Großteil der Patienten – fast 80 Prozent – Immunsuppressiva als Vorbehandlung bekommen. Zu Baseline waren das jedoch in der Vergleichsgruppe nur 46 Prozent. Grundsätzlich war es während der Studie verboten, eine immunsuppressive Therapie zu initiieren bzw. diese Initiierung führte dann zum Studienausschluss, was erst einmal eine gewisse Hürde darstellt, wie man sich vorstellen kann.

Wir müssen uns fragen: Sind die Patienten im Vergleichsarm der Studie mit diesen – sage ich einmal – nur 50 Prozent Immunsuppressiva zu Baseline mit der weiteren alleinigen Anpassungsmöglichkeit im weiteren Studienverlauf, die nur für die oralen Kortikosteroide und nicht für die Immunsuppressiva bestand, adäquat therapiert?

Auch wenn nur 10 Prozent ANCA-Positive hier dabei waren, habe ich dennoch herausgehört, dass man grundsätzlich sowohl für die ANCA-Positiven als auch für die ANCA-Negativen, also sowohl für den vaskulitischen als auch den eosinophilen Typ, in der Regel – bitte korrigieren Sie mich – eine Kombinationstherapie macht. Wir sehen hier, dass das in relevantem Umfang zur Baseline und auch im weiteren Verlauf nicht erfolgt ist. Weitere Hinweise, die uns zweifeln lassen, sind, dass wir auch bei den Subgruppenanalysen sehen, dass der Vorteil von Mepolizumab bei den Patienten ohne Immunsuppressiva zu Baseline deutlich ausgeprägter ist.

In dem Zusammenhang möchte ich noch einmal erwähnen, wie schade es ist, dass wir keine verwertbaren Subgruppenanalysen vorliegen haben. Das heißt, die Daten, die ich nannte, dienen nur zur Orientierung. Wir haben für uns für die Bewertung keine verwertbaren Subgruppenanalysen für die Operationalisierung bzw. insbesondere für das Effektmaß relatives Risiko, das wir uns anschauen möchten. Das ist wirklich bedauerlich. Das gilt auch für die anderen Mepolizumab-Projekte, die wir heute noch beraten werden. Das heißt, wir bräuchten Subgruppenanalysen, die das Effektmaß relatives Risiko, das wir schon jahrelang standardmäßig in den Nutzenbewertungen anschauen, adressieren. Dennoch gehen die Subgruppenanalysen, die wir haben, in die Richtung, dass sie zeigen, wir haben einen größeren Vorteil von Mepolizumab bei den Patienten, die keine Immunsuppressiva zu Baseline in diesen beiden Remissionsendpunkten bekommen haben. Das ist genau die Gruppe, bei der wir immer noch die Sorge haben, ob sie wirklich in dieser weltweiten Studie im Vergleichsarm adäquat therapiert worden ist, und können wir damit insgesamt dem Effekt von Mepolizumab, den wir hier sehen, in seiner Größenordnung trauen?

In dem Zusammenhang wollte ich erwähnen, dass es interessanterweise vom kanadischen Vaskulitis-Network eine Studie gibt, die sowohl ANCA-positive als auch ANCA-negative Patienten untersucht hat. Es ist nur eine retrospektive Studie, aber sie ist trotzdem interessant, weil sie zeigt – das wurde schon gesagt –, dass man durchaus auch eine Remission mit konventionellen Immunsuppressiva erreichen kann. Die Kollegen aus Kanada fordern am Ende, dass man unbedingt Head-to-Head-Studien von Mepolizumab gegenüber konventionellen Immunsuppressiva braucht. Diese Frage geht jetzt an die Kliniker: Mich würde interessieren, wie Sie das sehen. Vielleicht können Sie in dem Zuge eine Aussage dazu machen. Sie haben sie eigentlich schon gemacht. Sie haben gesagt, man kann sich nicht sicher sein, dass diese Patienten alle adäquat therapiert wurden, aber vielleicht könnten Sie das noch einmal zusammenfassen.

An den pU geht der Hinweis, dass uns verwertbare Subgruppenanalysen weitergeholfen hätten. Wie gesagt, das ist die Anforderung, dass die sich auf das Effektmaß relatives Risiko beziehen. Das ist etwas, was schon seit Jahren Standard ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Ich beginne mit Herrn Wernitz, der sich schon gemeldet hat, während Sie noch gesprochen haben. Danach habe ich noch zwei Wortmeldungen, zum einen Herrn Professor Moosig und Herrn Kardos. – Herr Wernitz, bitte.

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Wir haben schon wiederholt über die Kombination von Glucocorticoiden und Immunsuppressiva gesprochen. Glucocorticoide sind zugelassen, Immunsuppressiva nicht. Es gibt auch keine Evidenz. Es gibt dementsprechend auch keine Dosierungsempfehlung und keine Eskalationsschemata. Es gibt keinerlei Angaben zu sequenziellen Therapien, additiven Therapien. Das ist alles dem Kliniker im klinischen Judgement vorbehalten, und wir gehen davon aus, dass alle Studienärzte, die in GCP usw. geschult und Experten auf diesem Gebiet sind, maximal patientenadäquat therapiert haben. Die MIRRA-Studie ist die erste prospektive randomisierte klinisch kontrollierte Studie mit einem riesigen Patientenkollektiv. Ich will das nicht mit retrospektiven Studien vergleichen. Es sollte in diesem Hause der Goldstandard sein, dass wir primär über randomisierte klinisch kontrollierte prospektive Studien reden.

Ein Missverständnis möchte ich gern ausräumen; denn Sie haben gesagt, dass es verboten war, Immunsuppressiva in der MIRRA-Studie hinzuzufügen. Das ist leider nicht richtig. Es war erlaubt, es ist auch erfolgt, und zwar bei einem Patienten in der Mepolizumab-Gruppe und bei zwei Patienten in der Kontrollgruppe. Das hat allerdings dazu geführt, dass die von der weiteren Studienmedikation ausgeschlossen wurden. Sie sind explizit nicht ausgeschlossen worden, es war auch nicht verboten. Auch die Auswertung ist weiter erfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wernitz. – Jetzt habe ich Herrn Professor Moosig und Herrn Dr. Kardos. Bitte schön, Herr Moosig.

Herr Prof. Moosig (DGRh): Zunächst einmal: Head-to-Head-Studien lieben wir auch. Ich hätte auch nichts dagegen, wenn wir bessere Daten hätten. Aber es gibt wenige Studien, mit denen man vergleichen kann. Es ist richtig, dass man auch mit konventionellen Immunsuppressiva – das zeigen retrospektive Auswertungen von Kohorten – Remission erreichen kann. Wir haben unsere Kohorte einmal dahin gehend ausgewertet; dass hatten wir der Literatur beigelegt. Das waren immer 150 Patienten, und da gab es ein relativ strenges Vorgehen. Das heißt, die wurden ständig erneut evaluiert und die Therapie nur mit konventionellen Medikamenten angepasst. Mepolizumab war damals noch nicht verfügbar.

Man könnte sagen, das war in dieser recht großen Kohorte mit 150 Patienten ein Treat-To-Target-Vorgehen. Auch da sehen Sie trotz dieses relativ stringenten Vorgehens, dass man bei sehr vielen Patienten eben nicht die Glucocorticoide in den Bereich senken konnte, in dem man sie heute nach den Definitionen der Remission gern hätte, schon gar nicht in den 4-mg-Bereich, und dass bei sehr vielen Patienten allein die Anpassung der konventionellen Immunsuppressiva nicht zu dauerhaften Remissionen führt, was nicht heißt, dass man bei einigen Patienten Remissionen erreicht. Wie gesagt, das ist immer davon abhängig, wie man die Remission definiert. Manche Definitionen gehen nur von der Abwesenheit von Krankheitsaktivität aus und sagen nichts zu Glucocorticoiden aus. Da können Sie mit sehr hohen Glucocorticoid-Dosen auch eine Remission induzieren. Damit wäre man aber im echten Leben nicht zufrieden. Deshalb gibt es verschiedene strenge Remissionsdefinitionen. Wenn man die sehr strenge aus der MIRRA-Studie zum Beispiel an unsere alte Kohortenauswertung, die – das muss ich zugeben – qualitativ nicht mit einer kontrollierten Studie mithalten kann, anlegen würde, hätte mit konventioneller Immunsuppression nur ein sehr geringer Teil von Patienten jemals überhaupt eine Remission nach dieser Definition erreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Moosig. – Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga e. V.): Danke schön. – Ich wollte nur kurz erwähnen, dass die hier eingeschlossenen Patienten eher das milde Spektrum dieser Erkrankung betrafen. Deshalb brauchen wir uns nicht zu wundern, dass die ANCA-MPO-positiven Fälle in der Minderheit sind. Im klinischen Verlauf sind es die vaskulitischen Fälle, die schwerwiegende Probleme machen. Darin liegt vielleicht auch eine gewisse Erklärung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kardos. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Renninger, bitte.

Herr Renninger (GlaxoSmithKline): Ich habe noch eine Anmerkung zu den Subgruppenanalysen, auf die Frau Preukschat eingegangen ist. Nur noch als Ergänzung: Für die ko-primären Endpunkte wurden in der Studien Subgruppenanalysen durchgeführt, je nachdem, ob die Patienten Immunsuppressiva zu Baseline bekommen haben oder nicht. Hier sehen wir in beiden Gruppen einen positiven Effekt von Mepolizumab. Der ist in beiden Gruppen zu sehen. Wir sehen nicht, dass er in der einen Gruppe nicht wirkt oder dass Mepolizumab in der einen Gruppe nicht wirkt. Die Konfidenzintervalle überlappen sich hier. Wir sehen auch in den durchgeführten Interaktionstests keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch diesen Faktor. Dementsprechend haben wir für das Dossier die Subgruppenanalysen dargestellt, die in der Dossievorlage gefordert sind, nämlich die für Region, Alter, Geschlecht und Schweregrad. Auch hier haben wir keinen Hinweis auf eine relevante Effektmodifikation gesehen.

Zum Hinweis, dass die Subgruppenanalysen nur auswertbar seien, wenn das relative Risiko herangezogen wird: Die Ergebnisse mögen sich dann im Detail unterscheiden, aber wenn es eine relative Effektmodifikation geben sollte, wird man das auch mit dem Odds Ratio sehen. Relevante Effektmodifikationen können auf beide Weisen gesehen werden. Wir haben für die Interaktionstestung und die Subgruppenanalysen ein wissenschaftlich valides Verfahren verwendet, und dementsprechend ist das aus unserer Sicht so in Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Renninger. – Ich sehe keine weiteren Fragen oder Anmerkungen mehr. Herr Diessel, wenn Sie kurz zusammenfassen wollen? Oder machen Sie es nachher in einem Rutsch?

Herr Diessel (GlaxoSmithKline): Da sich die externen Experten unterscheiden, fasse ich kurz zusammen. Es bleibt festzuhalten, dass es sich bei der EGPA um eine seltene Erkrankung mit schweren Symptomen handelt, dass nur Mepolizumab zielgerichtet an den Ursachen der EGPA ansetzt. Die Studienergebnisse zeigen signifikante und eindeutige Vorteile für Mepolizumab gegenüber der bisherigen Therapie in der Morbidität und Lebensqualität. Wichtig hervorzuheben sind die deutlichen Ergebnisse zur Remission der EGPA und die erhebliche Reduktion der OCS. Wir beantragen daher, die Ergebnisse von Mepolizumab mit einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bestätigen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben, auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir werden zu wägen haben, was hier diskutiert wurde. Damit beenden wir diese Anhörung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:23 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Mepolizumab

[Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Plasmapherese in Betracht.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mepolizumab Nucala®	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).
Dapson J04BA02 Dapson-Fatol®	Einzelbefunde über positive Behandlungsergebnisse liegen vor bei Vaskulitiden und bei Arteriitis temporalis, wenn Kortikoide allein nicht ausreichend wirksam sind. (FI Stand Januar 2015)
Glucokortikoide	
Prednisolon H02AB06 Generisch Tab.	<p>Decortin H 1 mg/5 mg/10 mg/20 mg/50 mg Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (Dosierungsschemata (DS: a bis d) s. Abschnitt 4.2. Dosierung): Decortin H wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen.</p> <p><u>Rheumatologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - [...] - <i>Churg-Strauss-Syndrom</i>: Initialtherapie (DS: a-b), bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva, Remissionserhaltung (DS: d) <p><u>Dermatologie</u></p> <p>Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören:</p> <p>-[...]</p> <p>-<i>Vaskulitiden</i>: z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa (DS b bis a) [...]</p> <p><u>Gefäßkrankungen</u></p> <p>Hypertonie, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, <i>Vaskulitis</i> (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(FI Decortin H Stand Juli 2017)
Prednisolon H02AB06 Generisch i.v.	<p>[...] <u>Rheumatologie</u></p> <p>- Schwer verlaufende/lebensbedrohliche Situationen bei folgenden rheumatischen Erkrankungen: Rheumatoide Arthritis und Still-Syndrom, Felty-Syndrom, Polymyalgia rheumatica, systemische juvenile idiopathische Arthritis (z. B. Morbus Still, seropositive Polyarthritis), Kollagenosen, <i>Vaskulitiden</i>, rheumatisches Fieber [...]</p> <p>Prednisolut wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen.</p> <p>(FI Prednisolut Stand März 2020)</p>
Prednison H02AB07 Generisch Tab.	<p>Cutason ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen.</p> <p>Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (Dosierungsschemata (DS: a bis d) s. Abschnitt 4.2. Dosierung): Cutason wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen.</p> <p><u>Rheumatologie</u></p> <p>-Aktive Phasen von Systemvaskulitiden (DS a, b): [...] -<i>Churg-Strauss-Syndrom</i>: Initialtherapie (DS: a - b), bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva, Remissionserhaltung (DS: d)</p> <p><u>Dermatologie</u></p> <p>Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/ oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: -[...] -Granulomatöse Erkrankungen: z. B. Sarkoidose, Cheilitis granulomatosa (monosymptomatisches Melkersson-Rosenthal-Syndrom) (DS b bis a) -<i>Vaskulitiden</i>: z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa (DS b bis a) [...]</p> <p><u>Gefäßerkrankungen</u></p> <p>Hypertonie, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, <i>Vaskulitis</i> (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie)</p> <p>(FI Decortin Stand September 2017)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Methylprednisolon
H02AB04
generisch

Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen.
Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel:

Hauterkrankungen

Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/ oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören:

[...]

- *Vaskulitiden*, z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa [...]

Dosierung: Für Erwachsene [...], für Kinder [...]
(FI Methylprednisolon acis, Stand Februar 2020)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Fischer-Taxe

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-287 (Mepolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 27. Oktober 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	35
Referenzen	37

Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-associated vasculitis
ANCA	Antineutrophil cytoplasmic antibody
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprine
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CBC	Complete blood count
CYC	Cyclophosphamide
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EGPA	Eosinophilic GPA
ENT	Ear, Nose and Throat
ESRD	End-stage renal disease
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glucocorticoids
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GPA	Granulomatosis with polyangiitis
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Intravenous
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MMF	Mycophenolate mofetil
MPA	Microscopic polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MTX	Methotrexate
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio

PR3	Proteinase 3
RoB	Risk of Bias
RR	Relatives Risiko
RTX	Rituximab
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Add-on-Therapie für Patienten ab 6 Jahren mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.10.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 211 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte

Es wurden kein relevanten G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden kein relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert.

3.4 Leitlinien

Tieu J et al., 2020 [5].

Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines

Zielsetzung/Fragestellung

We present guidelines developed through a modified Delphi exercise on the use of RTX in the maintenance of remission in adult AAV patients, with additional focus on adjunct therapies, the use of RTX in the maintenance of remission in adult AAV patients, with additional focus on adjunct therapies adverse effects and use of prophylaxis

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung und zugelassener Arzneimittel zur Therapie für Patienten mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium (11 nephrologists, eight rheumatologists and one paediatric rheumatologist; keine Patienten eingeschlossen)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (keine Angaben);
- Systematische Suche der Literatur (ohne Datumangabe), Auswahl (Studies including
- at least 20 patients receiving at least two infusions of
- RTX were included) und Bewertung der Evidenz (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt (A final vote determined the level of agreement; a level of 80% was prespecified for inclusion in these guidelines.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert (keine Angaben).

Recherche/Suchzeitraum:

- Unterschiedliche Datenbanken (u.a. PubMed, Embase, Medline); keine Angaben zum Suchzeitraum

LoE & GoR

- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

Sonstige methodische Hinweise

- Es liegt nicht für alle genannten Wirkstoffe eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet vor.
- Keine Angaben zum Recherchezeitraum
- Keine Angaben über den Einschluss von Patienten für die Empfehlungen

- Keine Regelmäßige Überprüfung der Aktualität

Empfehlung

1. When should RTX be used for the maintenance of remission in AAV?

1.1. GPA/MPA—new and relapsing patients

We recommend the use of RTX for the maintenance of remission in patients with GPA and MPA following RTX induction. RTX maintenance can also be considered after cyclophosphamide induction.

Level of evidence: 1b (following cyclophosphamide induction), 2b (following RTX induction).

Grade of recommendation: A (following cyclophosphamide induction), B (following RTX induction).

Vote: 18/18 (100%).

Two randomized controlled trials (RCT) have evaluated the efficacy of RTX for the maintenance of remission in AAV [15, 16]. The MAINRITSAN trial randomized 115 patients with newly diagnosed (80%) or relapsing (20%) AAV (excluding EGPA) to receive a RTX or azathioprine based maintenance regimen following remission induction with cyclophosphamide [15]. The RTX regimen was two 500mg doses of RTX a fortnight apart after remission induction followed by 500mg every 6 months until month 18 (i.e. three further doses). After 28 months, fewer major relapses occurred in patients who received RTX compared with azathioprine (5% vs 29%, hazard ratio 6.61; 95% CI: 1.56, 27.96; P = 0.002), resulting in a number needed to treat of four patients to prevent one major relapse [15]. The superiority of RTX over azathioprine in relapse prevention persisted at 60 months' follow-up [17].

MAINRITSAN2 compared the fixed-schedule RTX dosing from the MAINRITSAN trial with an individually tailored RTX maintenance regimen, where after an initial maintenance infusion of 500mg RTX, further 500mg doses were administered based on 3-monthly measures of ANCA and B cells [16]. In this trial, RTX induction was used in 37% of patients. At 28 months after the first maintenance RTX infusion, eight (9.9%) patients receiving fixed-schedule RTX had relapsed (three major) compared with 13 (16.0%) patients experiencing 14 relapses (six major) in the tailored infusion arm.

One ongoing RCT, RITAZAREM (NCT01697267), compares 4-monthly 1000mg RTX dosing with azathioprine for the maintenance of remission following RTX induction in patients with a relapse of AAV [18].

Several observational studies, with follow-up to 7.6 years, provide further evidence on the safety and efficacy of RTX for the maintenance of remission in patients with new, relapsing and refractory AAV [19–26]. Reflecting current practice patterns, these studies have largely used RTX to maintain remission after successful RTX induction.

Referenzen aus Leitlinien

15 Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–80.

16 Charles P, Terrier B, Perrodeau E et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77:1143–9.

17 Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1150–6.

18 Gopaluni S, Smith RM, Lewin M et al. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18:112.

19 Pendergraft WF 3rd, Cortazar FB, Wenger J et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:736–44.

20 Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012;64:3770–8.

21 Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3760–9.

22 Alberici F, Smith RM, Jones RB et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1153–60.

23 Calich AL, Puechal X, Pugnet G et al. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun* 2014;50:135–41.

24 Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2012;39:125–30.

25 Charles P, Neel A, Tieulie N et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:532–9.

26 Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:2041–7.

1.2. EGPA patients

Despite limited evidence regarding the use of RTX for the maintenance of remission in EGPA, we advise a similar approach to use in GPA and MPA. Overall treatment responses to RTX may differ from GPA and MPA, and steroid withdrawal may be more challenging.

Level of evidence: 4

Grade of recommendation: C

Vote: 15/18 (83%)

EGPA is a relatively understudied subgroup of AAV, owing to phenotypic differences from GPA and MPA, and relative rarity of disease. Published trials of RTX for induction and maintenance of remission in AAV have not included patients with EGPA. One multicentre retrospective case series of 41 patients with predominantly refractory or relapsing EGPA reported a clinical improvement in 83% by 6 months, with 34% achieving complete remission [27]. Prednisolone cessation was possible in only two patients at 12 months. In a single centre study including 69 patients with EGPA, similar remission rates were identified (34% at 6 months and 49% at 12 months) [28]. Median prednisolone doses were 7.25 mg/day at 12 months and 5 mg/day at 24 months. Relapse was common, with 54% of patients relapsing, predominantly due to uncontrolled asthma or other respiratory manifestations. In both studies, patients who were ANCA positive were more likely to achieve remission. An ongoing RCT, MAINRITSEG (NCT02807103), is evaluating RTX in patients with EGPA for maintenance of remission [29].

Referenzen aus Leitlinien

27 Mohammad AJ, Hot A, Arndt F et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis* 2016;75:396–401.

28 Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, Smith R, Jayne D. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open* 2019;5:e000905.

29 Rituximab in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (REOVAS). 2018. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807103>.

2. What RTX maintenance regimen should be used for AAV?

2.1. Dose and dosing intervals

We recommend fixed interval dosing with RTX, either 500 mg or 1000 mg administered every 6 months for a period of 2 years. There is ongoing relapse risk after RTX withdrawal and patients should be monitored accordingly.

Level of evidence: 1b.

Grade of recommendation: B.

Vote: 18/18 (100%).

This regimen is recommended following the completion of induction therapy. The treatment regimen should be individualized, particularly in post-pubertal adolescents and older individuals with comorbidities where concerns regarding adverse effects exist. There are limited data for the use of RTX in children. No direct comparisons have been made between the two most commonly used doses of RTX—500 and 1000 mg. Both published RCTs have used 500mg doses of RTX while observational studies have largely used 1000mg doses and this dose is being used in the ongoing RITAZAREM trial [15, 16, 19, 21–23]. While observational cohorts include a greater proportion of patients with relapsing or refractory disease than RCTs, it is unknown if the dose of RTX influences clinical outcomes in these patients.

There are two main approaches to RTX dosing intervals: fixed interval dosing and biomarker guided dosing. As detailed above, the MAINRITSAN2 trial compared fixed 6-monthly RTX infusions with dosing based on 3- monthly assessments for ANCA return or increase and B cell return [16]. At 28 months' follow-up, no difference in relapse rate was identified between the two groups ($P = 0.22$); 8/81 (9.9%) patients receiving fixed interval dosing had experienced eight relapses including three major relapses, whereas 13/81 (16.0%) patients with repeat dosing determined by biomarker changes had experienced 14 relapses including six major. No difference in serious adverse events related to infection was identified, with 16 individuals receiving fixed interval RTX having 18 infections and nine individuals with tailored dosing having 18 infections.

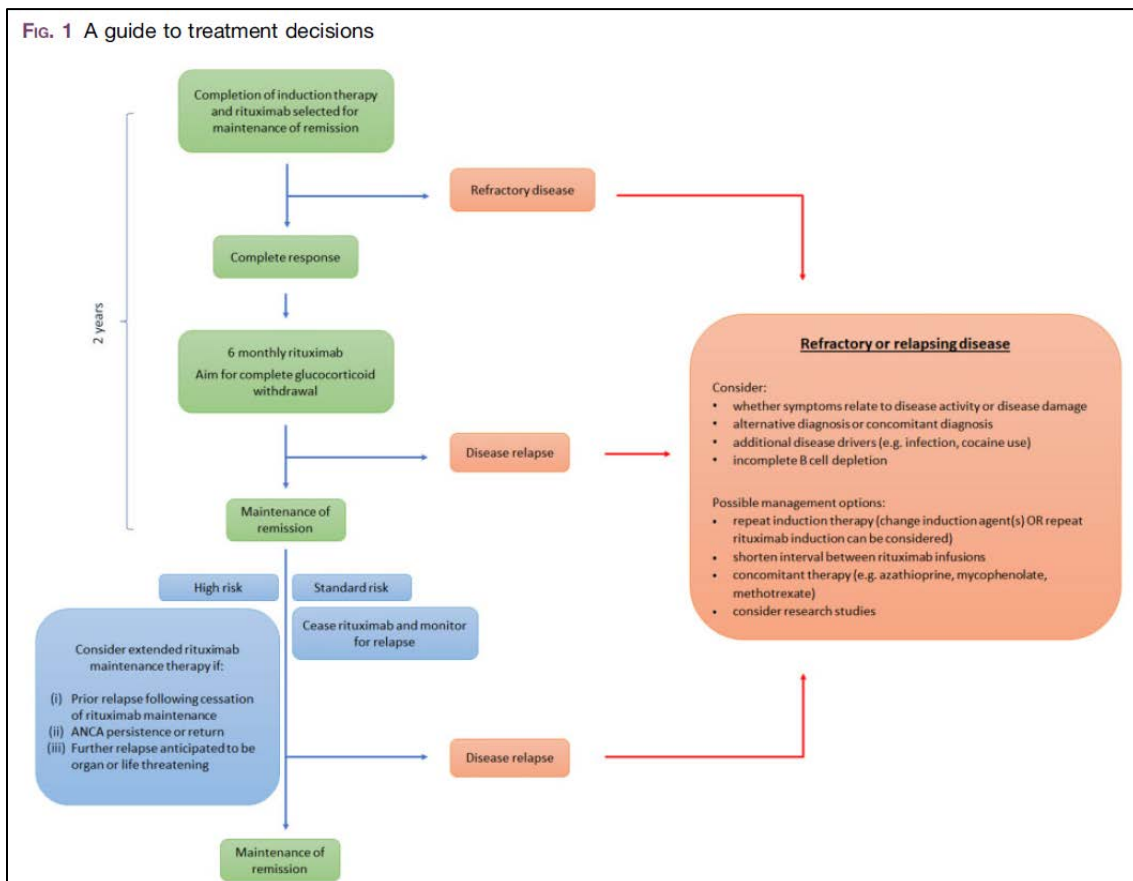
The role of biomarker guided RTX dosing has not been proven and requires further study, including the evaluation of long-term outcomes. Relapses in spite of ANCA negativity and B cell depletion have been observed in both RCTs and observational studies [15–17, 21–23, 26, 30]. Fixed interval dosing has therefore been recommended. As discussed below, in selected patients, biomarker fluctuations, comorbidities and adverse effects may necessitate a more individualized approach to RTX dose and dosing intervals.

Referenzen aus Leitlinien

- 15 Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–80.
- 16 Charles P, Terrier B, Perrodeau E et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77:1143–9.
- 17 Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1150–6.
- 19 Pendergraft WF 3rd, Cortazar FB, Wenger J et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:736–44.
- 21 Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3760–9.
- 22 Alberici F, Smith RM, Jones RB et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1153–60.
- 23 Calich AL, Puechal X, Pugno G et al. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun* 2014;50:135–41.
- 26 Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:2041–7.
- 30 Cartin-Ceba R, Fervenza FC, Specks U. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24

2.2 Management of relapse despite maintenance RTX

Changes to treatment in refractory disease or relapse despite induction and RTX maintenance therapy should be determined according to severity of disease activity and organ involvement. A guide to treatment decisions is presented (Fig. 1).



Level of evidence: 4.

Grade of recommendation: C.

Vote: 18/18 (100%).

In view of the rarity of refractory disease or relapse on RTX maintenance therapy, there are no studies specifically evaluating treatment approaches. Various strategies have been adopted in specialized centres and described in RCTs and observational studies [15, 16, 19, 21, 22].

Referral to a specialized centre is advised. Assessment requires careful consideration of the relative contribution of disease damage and activity to patient symptoms, alternative diagnoses, and potential disease drivers including infection, nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and cocaine use. Treatment of disease activity should depend on its severity, including consideration of major organ involvement and whether any benefit from RTX has been derived. For example, major organ involvement typically necessitates re-induction therapy. Shortened interval dosing is considered where disease activity emerges shortly prior to scheduled infusions, and the addition of concomitant immunosuppression could be considered where, despite a response to RTX, there is mild persistent disease activity without major organ manifestations. Concomitant therapy includes traditional maintenance agents (e.g. azathioprine, methotrexate or mycophenolate), or low dose glucocorticoids ($\leq 5\text{mg/day}$ prednisolone, or equivalent). In the event of RTX failure, alternative maintenance strategies should be considered.

Referenzen aus Leitlinien

15 Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–80.

16 Charles P, Terrier B, Perrodeau E et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77:1143–9.

19 Pendergraft WF 3rd, Cortazar FB, Wenger J et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:736–44.

21 Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3760–9.

22 Alberici F, Smith RM, Jones RB et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1153–60.

2.3. Extended RTX maintenance therapy

In selected patients, relapse risk remains high after 2 years of maintenance therapy, and extended duration therapy could be considered. This includes patients who relapse after a prior course of RTX maintenance, with persistent elevation or return of ANCA, or where the consequence of relapse would be organ or life threatening. Optimal treatment approaches beyond 2 years are yet to be determined in these patients. RTX 500-1000 mg every 6-12 months for up to 5 years could be considered. In patients with prior relapse after maintenance RTX cessation, this could be adjusted based on time from treatment cessation to disease relapse.

Level of evidence: 5.

Grade of recommendation: D.

Vote: 17/18 (94.4%).

Long term follow-up data from the MAINRITSAN trial highlight the risk of relapse after RTX cessation [17]. Until 28 months' follow-up, 10 months after the last RTX infusion, only three (5%) patients experienced a major relapse. Over the subsequent 22 months, without further scheduled RTX infusions, an additional 13 (23%) patients experienced a major relapse. Consistent with this, RTX maintenance cohorts demonstrate a progressive reduction in relapse-free survival after RTX cessation [22, 23]. An ongoing RCT (MAINRITSAN3) compares the effects of extended RTX maintenance with standard duration therapy (NCT02433522) [31].

Optimal regimens for extended RTX maintenance require further study. Extended treatment to 5 years is proposed in patients at high risk of relapse or its consequences. The dosing strategy presented (Fig. 1) is a guide, derived by expert consensus. Individualization of any extended treatment regimen is emphasized, based on the patient's wishes, comorbidities, age, and the history of their AAV.

Identifying patients at greatest risk of relapse after RTX treatment remains challenging. Patients who have relapsed after a previous course of RTX are considered empirically to be at greater risk of further relapse. Patients who are ANCA positive, either through persistent positivity or return, are likely to have a greater risk of relapse. Notably, in the MAINRITSAN trial, the risk of relapse for patients who were ANCA positive at each follow-up visit increased over time [17]. Following RTX cessation, one cohort reported that switching from negative to positive ANCA status was predictive of subsequent relapse [22]. This is consistent with findings from the REMAIN trial, which randomized patients who had completed 18–24 months of treatment to continue or withdraw maintenance azathioprine and glucocorticoid [32]. The withdrawal of azathioprine maintenance therapy and ANCA positivity at randomization (i.e. 18–24 months after commencement of treatment) increased the risk of relapse.

The highlighted factors should be considered in each patient's individual context, and the risk of relapse must be balanced against potential adverse effects of ongoing RTX. Traditional risk factors for relapse such as PR3-ANCA-associated disease, GPA phenotype and the absence of renal involvement should also be considered in assessing the overall risk of relapse [15, 33, 34]. Observational cohorts of patients with AAV have not identified a clear association between cumulative RTX dose and infection or chronic hypogammaglobulinaemia [35, 36]. Long term prospective data are required, and ongoing vigilance is recommended.

Referenzen aus Leitlinien

15 Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–80.

- 17 Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1150–6.
- 22 Alberici F, Smith RM, Jones RB et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1153–60.
- 23 Calich AL, Puechal X, Pugno G et al. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun* 2014;50:135–41.
- 26 Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:2041–7.
- 30 Cartin-Ceba R, Fervenza FC, Specks U. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24.
- 33 Mahr A, Katsahian S, Varet H et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1003–10.
- 34 Walsh M, Flossmann O, Berden A et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:542–8.
- 35 Roberts DM, Jones RB, Smith RM et al. Rituximab associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun* 2015;57:60–5.
- 36 Cortazar FB, Pendergraft WF 3rd, Wenger J et al. Effect of continuous B cell depletion with rituximab on pathogenic autoantibodies and total IgG levels in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1045–53.

3. Concomitant therapy

3.1. Concomitant immunosuppressive agents/disease disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD)

Where RTX is commenced in a patient already receiving a DMARD for remission maintenance (e.g. azathioprine, methotrexate or mycophenolate), we suggest that the existing DMARD(s) be withdrawn.

Level of evidence: 4.

Grade of recommendation: C.

Vote: 15/18 (83.3%).

Concomitant therapy refers to concurrent use of another non-glucocorticoid immunosuppressive or DMARD with RTX.

In clinical trials of RTX for the maintenance of remission in AAV, concomitant therapy has not been used. In observational cohorts, in which patients are already receiving a non-glucocorticoid immunosuppressive agent as maintenance therapy and RTX has been added, there has usually been withdrawal of this medication [19–22]. Owing to the potential for increased adverse effects, the routine use of concomitant therapy has not been recommended.

There is limited evidence from small numbers of patients receiving RTX maintenance treatment with refractory or relapsing disease described in observational studies, suggesting concomitant therapy may be efficacious in this setting [19, 22]. Rare cases of persistent disease activity despite ongoing RTX maintenance therapy may benefit from the addition of a concomitant immunosuppressive agent.

Referenzen aus Leitlinien

- 19 Pendergraft WF 3rd, Cortazar FB, Wenger J et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:736–44.
- 20 Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012;64:3770–8.
- 21 Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3760–9.
- 22 Alberici F, Smith RM, Jones RB et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1153–60.

3.2. Glucocorticoids

Glucocorticoid tapering strategies should aim for complete cessation 6–12 months after RTX commencement.

Level of evidence: 5.

Strength of recommendation: D.

Vote: 17/18 (94.4%).

Glucocorticoid-free remission remains ideal in view of known, predictable adverse effects. In long term followup of patients enrolled in European RCTs, prolonged glucocorticoid use was associated with greater disease damage, after adjusting for number of relapses during follow-up, age, baseline disease activity and renal involvement [38].

Shorter glucocorticoid tapering strategies are possible in many patients with AAV. One RCT that randomized patients to RTX induction or cyclophosphamide followed by azathioprine maintenance provided a standardized glucocorticoid taper to cessation at 6 months to patients in both arms [39]. Glucocorticoid-free remission was achieved in 64% of the RTX treated patients and 53% of those who received cyclophosphamide. Completed RCTs of RTX for the maintenance of remission have used glucocorticoid protocols allowing for glucocorticoid reduction in the first 6–12 months, but typically continue at low dose until at least 18 months following induction therapy [15, 16]. In uncontrolled settings, earlier prednisolone dose reduction and cessation is well documented with RTX maintenance therapy [20–22]. In practice, patients with EGPA have greater difficulty with glucocorticoid withdrawal, often resulting in incomplete control of asthma symptoms [27]. Adrenal insufficiency may also prohibit complete cessation of glucocorticoids [40, 41].

Referenzen aus Leitlinien

15 Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–80.

16 Charles P, Terrier B, Perrodeau E et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77:1143–9.

20 Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012;64:3770–8.

21 Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3760–9.

22 Alberici F, Smith RM, Jones RB et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1153–60.

38 Robson J, Doll H, Suppiah R et al. Damage in the ANCA-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 2015;74:177–84.

39 Stone JH. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *J Mineralstoffwechsel* 2010;17:168.

5. Adverse effects

5.1. Hypogammaglobulinaemia

(i) In the setting of RTX maintenance therapy: a. Immunoglobulins should be monitored in all patients b. Further investigation is recommended if recurrent or atypical infections occur, or IgG <3 g/L (in paediatric age ranges, IgG less than age appropriate lower limit of normal should be used).

Level of evidence: 2a (part a), 5 (part b).

Grade of recommendation: B (part a), D (part b).

Vote: 18/18 (100%).

Despite stable IgG levels reported by RCTs of RTX maintenance therapy, hypogammaglobulinaemia has been consistently observed in observational cohorts of patients receiving RTX [15, 16, 35, 36]. Conflicting results are likely a result of multiple factors; observational cohorts include a greater proportion of patients with a higher burden of prior immunosuppression for refractory or relapsing disease, and hypogammaglobulinaemia is variably defined, is transient in some and can be a late complication. While long term data are limited, the primary concern with persistent hypogammaglobulinaemia is recurrent, chronic and/or atypical infections.

It is not known whether RTX should be withheld for low or falling IgG levels and in clinical trials a threshold of 3 g/l has been used [18]. The possibility that continued RTX will exacerbate hypogammaglobulinaemia should be considered.

Patients with an established pattern of recurrent or atypical infections and hypogammaglobulinaemia may benefit from interventions including prophylactic antimicrobial therapy and/or immunoglobulin replacement. This should be considered in these subgroups of patients in accordance with local guidelines. Consistent with other recently published guidelines, while patients with persistent IgG <3 g/l without infections may not require further intervention, their infection profile and vaccination responses should be reviewed, in conjunction with Clinical Immunology services [48, 49]. For patients in paediatric age ranges, the long-term implications of hypogammaglobulinaemia are of greater concern and Clinical Immunology review should be sought when IgG levels fall below age-adjusted norms.

Referenzen aus Leitlinien

18 Gopaluni S, Smith RM, Lewin M et al. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18:112.

48 Wijetilleka S, Jayne DR, Mukhtyar C et al. Recommendations for the management of secondary hypogammaglobulinaemia due to B cell targeted therapies in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:889–96.

49 Wijetilleka S, Mukhtyar C, Jayne D et al. Immunoglobulin replacement for secondary immunodeficiency after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease: systematic literature review. *Autoimmun Rev* 2019;18:535–41.

(ii) Parallel administration of RTX and immunoglobulin replacement could be considered in patients with hypogammaglobulinaemia and a clinically important response to RTX is anticipated.

Level of evidence: 5.

Grade of recommendation: C.

Vote: 18/18 (100%).

In rare circumstances, relapse of AAV occurs in patients receiving immunoglobulin replacement therapy for hypogammaglobulinaemia. Uncontrolled disease typically necessitates further immunosuppression despite an established immunodeficient state. The additive effect of RTX associated hypogammaglobulinaemia with other immunosuppressive agents, thereby targeting multiple immune pathways, is unclear. Decisions on co-administration of RTX and immunoglobulin replacement, and the timing of these agents should be in conjunction with Clinical Immunology.

5.2. Late onset neutropenia

Clinicians and patients should be aware of the possibility of late onset neutropenia with RTX use. A history of uncomplicated late onset neutropenia does not prohibit future RTX use.

Level of evidence: 4.

Grade of recommendation: C.

Vote: 16/18 (88.9%).

In patients with a history of late onset neutropenia, there should be greater clinician and patient vigilance of infective symptoms after future RTX administration. Late onset neutropenia is incompletely understood but postulated to result from arrest of granulopoiesis in favour of B cell lymphopoiesis [50]. Late onset neutropenia has been identified in patients in RTX maintenance cohorts and RCTs [16, 19, 22, 23, 51, 52]. Owing to the unpredictable timing of late onset neutropenia, regular evaluation for neutropenia is not routine. The neutropenia is often asymptomatic, typically short-lived and, in the absence of routine testing, therefore likely underrecognized. Late onset neutropenia often recovers without therapy, with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) used in symptomatic patients with prolonged neutropenia, or with infective symptoms in conjunction with antimicrobial therapy. Moreover, reports of recurrence in patients treated for autoimmune disease, including AAV, are uncommon [53, 54]. In patients with a history of neutropenia complicated by severe infection, there is limited experience in repeat RTX administration.

Referenzen aus Leitlinien

- 16 Charles P, Terrier B, Perrodeau E et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77:1143–9.
- 19 Pendergraft WF 3rd, Cortazar FB, Wenger J et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:736–44.
- 22 Alberici F, Smith RM, Jones RB et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1153–60.
- 51 Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53: 1818–24.
- 52 Knight A, Sundstrom Y, Borjesson O et al. Late-onset neutropenia after rituximab in ANCA-associated vasculitis. *Scand J Rheumatol* 2016;45:404–7.
- 53 Reitblat T, Wechsler A, Reitblat O. Rituximab-related late-onset neutropenia in patients with rheumatic diseases: successful re-challenge of the treatment. *Am J Case Rep* 2015;16:211–4.
- 54 Marotte H, Paintaud G, Watier H, Miossec P. Rituximab-related late-onset neutropenia in a patient with severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:893–4.

Mendel A et al., 2020 [3].

CanVasc consensus recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 update zu 2016

Zielsetzung/Fragestellung

In 2015, the Canadian Vasculitis Research Network (CanVasc) created recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV) in Canada. The current update aimed to revise existing recommendations and create additional recommendations, as needed, based on a review of new available evidence.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung und zugelassener Arzneimittel zur Therapie für Patienten mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Beteiligung von Patientenorganisationen im Gremium, aber externer Review durch Patientenorganisation;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche beschrieben; Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht beschrieben;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature review (publications spanning May 2014-September 2019) - Medline, Embase, and Cochrane.

LoE

Category of Evidence	Evidence Available
1A	From meta-analysis of randomized controlled trials.
1B	From at least 1 randomized controlled trial.
2A	From at least 1 controlled study without randomization.
2B	From at least 1 quasi-experimental study.
3	From descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, or case-control studies.
4	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities.

GoR

Strength of Recommendation	Directly based on (level of evidence)
A	Category 1 evidence
B	Category 2 evidence or extrapolated recommendations from category 1 evidence.
C	Category 3 evidence or extrapolated recommendations from category 1 or 2 evidence.
D	Category 4 evidence or extrapolated recommendations from category 2 or 3 evidence.

Sonstige methodische Hinweise

- Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht beschrieben.
- Es liegt nicht für alle genannten Wirkstoffe eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet vor.

Empfehlung

Update: Eleven new and 16 revised recommendations were created, and 12 original (2015) recommendations were retained. New and revised recommendations are discussed in detail within this document. Five original recommendations were removed, of which 4 were incorporated into the explanatory text.

C. Updated Recommendations for the Treatment of EGPA

20. An initial dose of 1 mg/kg/day prednisone equivalent (no greater than 80 mg/day) is recommended for remission induction in patients with severe EGPA (Category 2A Strength C).
b. Pulse IV methylprednisolone can be considered in severe, organ or lifethreatening EGPA, but lacks proven efficacy and carries a potential risk of adverse effects (Category 3, Strength D)

In a trial of EGPA patients with poor-prognosis factors (ie, Five Factor Score [FFS] ≥ 1), IV MP pulses were given to 72% of patients (43). There are no studies comparing the efficacy of pulse versus no pulse MP for induction of severe EGPA. Until such data are available, recommendations are extrapolated from GPA and MPA (Recommendation 5).

21. A GC tapering protocol should be initiated within 2-4 weeks of induction therapy in EGPA (Category 4, Strength D)

The EGPA Consensus Task Force (44) recommends tapering prednisone after 2-3 weeks, to approximately 20 mg/day by 3 months. Unlike in GPA and MPA, a reduced-dose GC taper has not been evaluated in EGPA.

22. We recommend remission induction therapy with a combination of GC and CYC in patients with severe newly diagnosed EGPA (Category 2A, Strength B)

In a prospective trial of patients with EGPA and FFS ≥ 1 , IV CYC pulses led to complete remission in 89%(43). Extrapolating from GPA and MPA data (34, 37, 38), CYC induction should be followed by either AZA or MTX maintenance (with LEF or MMF as alternatives) for a minimum of two years.

23. Patients with non-severe EGPA without major organ involvement or poor prognostic factors may be treated with GC alone for initial induction therapy (Category 1B, Strength A).

CHUSPAN2 compared AZA plus GC to GC alone for induction in non-severe (FFS=0), newly diagnosed EGPA (n=51), MPA (n=25), or polyarteritis nodosa (n=19) (45). Within the EGPA subset at 2 and 5 years, relapse-free survival did not differ between groups (46). Although there is no evidence that adding immunosuppressants to initial induction is superior to GC alone, conventional immunosuppressants are often justified if vasculitic disease manifestations, such as mononeuritis multiplex, progress (47). Until further data is available, any of the conventional immunosuppressants (AZA, MTX, LEF, MMF, or even CYC in some cases) should be promptly added in patients with progressive vasculitic manifestations of EGPA for whom the FFS remains 0.

24. Mepolizumab 300 mg SC monthly can be considered in non-severe, glucocorticoiddependent refractory or relapsing EGPA (Category 1B, Strength A).

MIRRA (48) compared mepolizumab (300mg subcutaneously [SC] every 4 weeks) to placebo in 136 patients with refractory, relapsing, or GC-dependent EGPA (new diagnosis and severe disease excluded). The primary endpoint of remission (BVAS=0) at week 36 and 48 occurred more often in the mepolizumab group (OR 16.74, 95% CI 3.6-77.6) (48). Relapse rates were reduced but remained high overall (56% vs 82% with placebo), with no difference in serious adverse events (48). However, MIRRA was unable to determine the efficacy of mepolizumab for acute vasculitic manifestations or myocarditis (48). As of yet, no anti-IL-5 studies have been completed in patients without relapsing or refractory, GC-dependent EGPA.

25. Consideration of other (off-label) therapies for EGPA should be made in collaboration with centres of expertise (Category 4, Strength D).

Case series have suggested benefit of RTX for patients with relapsing or refractory EGPA (49, 50). Response or median time to remission may be better in ANCA positive patients (50). A retrospective study comparing 14 RTX-recipients to 14 CYC-recipients found similar remission (36% vs 29%) and relapse-free survival rates between groups (51). While two RCTs will evaluate RTX for EGPA induction (NCT02807103) and maintenance (NCT03164473), currently RTX should be reserved for patients who have failed conventional therapies and should be discussed with a centre of expertise.

Referenzen aus Leitlinien

34. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1662-8.

37. Puechal X, Pagnoux C, Perrodeau E, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, et al. Longterm outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:690-701.
38. Hazlewood GS, Metzler C, Tomlinson GA, Gross WL, Feldman BM, Guillevin L, et al. Non-biologic remission maintenance therapy in adult patients with ANCA-associated vasculitis: a systematic review and network meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2014;81:337-41.
43. Samson M, Puechal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 2013;43:60-9.
44. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015;26:545-53.
45. Puechal X, Pagnoux C, Baron G, Quemeneur T, Neel A, Agard C, et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:2175-86.
46. Puechal X, Pagnoux C, Baron G, Lifermann F, Geffray L, Quemeneur T, et al. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019.
47. Doubelt I, Pulenzas N, Carette S, Pagnoux C, Network CVR. Efficacy of conventional immunosuppressants in relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a Canadian single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2020.
48. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921-32.
49. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg- Strauss). *Ann Rheum Dis* 2016;75:396-401.
50. Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, Smith R, Jayne D. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open* 2019;5:e000905.
51. Thiel J, Troilo A, Salzer U, Schleyer T, Halmschlag K, Rizzi M, et al. Rituximab as induction therapy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to conventional immunosuppressive treatment: a 36-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1556-63.

De Graeff N et al., 2019 [1].

European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative

Zielsetzung/Fragestellung

The European initiative Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) aimed to optimize care for children with rheumatic diseases. Systemic vasculitides are very rare in children. Consequently, despite recent advances, paediatric-specific information is sparse. The lack of evidence-based recommendations is an important, unmet need. This study aimed to provide recommendations for diagnosing and treating children with rare forms of childhood systemic vasculitis.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung und zugelassener Arzneimittel zur Therapie für Patienten mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Beteiligung von Betroffenen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse; externes Begutachtungsverfahren nicht berichtet;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht berichtet.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, EMBASE and Cochrane databases were systematically searched on 20 June 2013

LoE

	For diagnostic/observational studies	For treatment studies
1A	Meta-analysis of cohort studies	Meta-analysis of randomized controlled trials
1B	Meta-analysis of case-control studies	Randomized controlled trial
2A	Cohort studies	Controlled study without randomisation
2B	Case-control studies	Quasi-experimental study
3	Non-comparative descriptive studies	Descriptive study
4	Expert opinion	Expert opinion

GoR

- Strength of recommendation

A	Category I evidence
B	Category II evidence or extrapolated recommendations from category I evidence
C	Category III evidence or extrapolated recommendations from category I or II evidence
D	Category IV evidence or extrapolated recommendations from category II or III evidence

Sonstige methodische Hinweise

- Externes Begutachtungsverfahren nicht berichtet.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht berichtet.
- Es liegt nicht für alle genannten Wirkstoffe eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet vor.



Empfehlungen

Cross-cutting recommendations on treatment of rare paediatric vasculitides

No.	Recommendation	LoE [16]	SoR [12]
1.	The treatment of severe systemic vasculitis (organ- or potentially life-threatening disease), requires a period of intense treatment (induction therapy) followed by a period of less intense maintenance therapy.	4	D
2.	While limited data prevent specific recommendations on induction therapy for vasculitic syndromes, a general approach for severe vasculitis may include treatment with: Corticosteroids (methylprednisolone or prednisolone) IV CYC Therapeutic plasma exchange	3	C
3.	IV CYC is preferred to oral CYC due to lower toxicity and comparable efficacy, as well as ensured adherence to treatment.	3	C
4.	The following immunomodulatory agents should be considered for first-line maintenance: AZA; MTX; MMF; RTX (for AAV)	3	C
5.	Second or third line therapeutic agents for induction and/or maintenance that may be considered are: MMF, MTX, RTX, anti-TNF agents, IVIG, and/or Tocilizumab	3	C
6.	In case of relapse or failed primary induction therapy, increased dose of corticosteroids (oral or IV) are usually warranted, and a change in disease modifying agent should be considered after exclusion of non-compliance.	4	D
7.	There is no high-level evidence about how to stop maintenance therapy. However, treatment may be withdrawn slowly over at least 6 months if a patient has been in remission for at least 12 months on maintenance therapy	4	D
8.	A general outline for treatment of severe systemic vasculitis is outlined in Fig. 1. This outline can be followed for treatment of severe systemic vasculitis.	4	D
9.	A general outline for treatment of crescentic glomerulonephritis/rapidly progressive glomerulonephritis is outlined in Fig. 2. This outline can be followed for treatment of crescentic glomerulonephritis/rapidly progressive glomerulonephritis.	4	D
10.	During immunomodulatory treatment, other important aspects of management that should be considered are: Antiplatelet agents Antibiotic prophylaxis (specifically against PJP) Osteoporosis prophylaxis Gastric protection (PPI)	4	D
11.	CYC should be administered with MESNA unless there is hypersensitivity to the latter.	4	D
12.	Sperm cryopreservation may be considered for all post-pubertal males prior to receiving CYC.	4	D
13.	IV epoprostenol should be administered in case of incipient gangrene or other critically severe ischaemic complications.	4	D

AAV: ANCA associated vasculitis; IV: intravenous; PJP: *Pneumocystis jiroveci* pneumonia; PPI: proton pump inhibitor; MESNA: 2-mercaptoethane sulfonate Na (Na = sodium); LoE: level of evidence; RTX: rituximab; 1A: meta-analysis of randomized controlled trial; 1B: randomized controlled study; 2A: controlled study without randomization; 2B: quasi-experimental study; 3: descriptive study; 4 expert opinion [17]; SoR: strength of recommendation; A: based on level 1 evidence; B: based on level 2 or extrapolated from level 1; C: based on level 3 or extrapolated from level 1 or 2; D: based on level 4 or extrapolated from level 3 or 4 expert opinion [12].

Disease-specific recommendations on treatment of rare paediatric vasculitides

No.	Recommendation	LoE [16]	SoR [12]
GPA and MPA			
1.	Considering the lack of evidence in children and the high level of evidence in adult studies for AAV, the EULAR recommendations on adult-onset AAV (2013) can be used in paediatric AAV patients.	4	D
2.	Treatment with a biological agent may be indicated in AAV patients with critical organ or life-threatening disease that has failed to respond to standard vasculitis therapy, or in patients in whom concerns exist regarding CYC toxicity.	1b	B
3.	In case of treatment with a biological agent, B-cell depleting therapy should be the treatment of first choice.	1b	B
4.	Cotrimoxazole is recommended to be added to treatment for AAV to help prevent bacterial infection, PJP, and to help prevent upper respiratory tract relapses in GPA.	1b	B
5.	Clinical trials/studies involving paediatric AAV patients are warranted; given the rarity of this disease in the paediatric population, inclusion of children in adult trials may be acceptable depending on the trial design/therapeutic agent under consideration.	4	D
EGPA			
1.	No disease-specific recommendations have been noted for EGPA. For general treatment guidelines, see the section: 'Cross-cutting recommendations on treatment of rare paediatric systemic vasculitides'.	4	D

Treatment of ANCA-associated vasculitis: GPA and MPA

In view of the lack of robust evidence in children and the high level of evidence in adult studies for AAV, it was recommended that EULAR recommendations for managing adult-onset AAV (first published in 2009 [68], updated in 2016 [65]), should also be followed for children. An important caveat to this was the aforementioned use of RTX as a maintenance agent in children with AAV. As clinical trials/studies involving paediatric AAV patients are clearly warranted, the panel agreed that given the rarity of this disease in the paediatric population, including children in adult-focused trials may be acceptable depending on the trial design and therapeutic agent under consideration. One example of this is the MYCYC trial [57]. Use of biological agents, including RTX as an alternative to, or to limit exposure to CYC was recommended for paediatric AAV patients with critical organ or life-threatening disease failing to respond to standard vasculitis therapy, or in patients with concerns exist regarding CYC toxicity. Specific attention was also given to considering the use of prophylactic co-trimoxazole, since in addition to preventing *P. jiroveci* pneumonia; it might help prevent upper respiratory tract relapses in GPA [69].

Treatment of EGPA:

There was no specific high-level evidence underpinning disease-specific recommendations for paediatric EGPA. Hence, recommendations were based on descriptive studies [37, 38] and/or expert opinion. Thus, the general treatment approach outlined in Fig. 1 was considered appropriate.

Referenzen aus Leitlinien

37 Eleftheriou D, Gale H, Pilkington C et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the UK. *Rheumatology* 2016;55:1263-72.

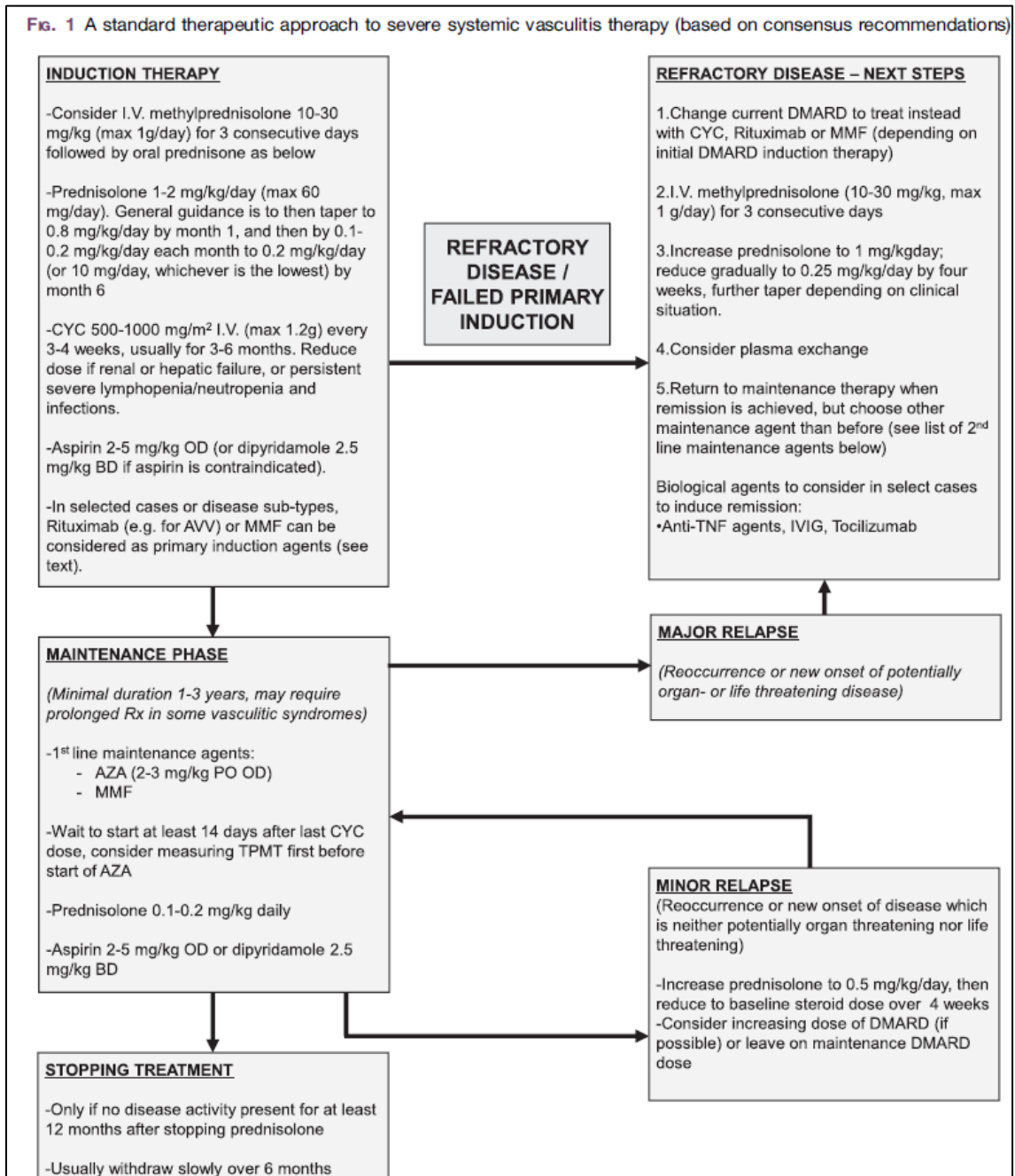
38 Zwerina J, Eger G, Engbrecht M, Manger B, Schett G. Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:108-15.

57 Hampson LV, Whitehead J, Eleftheriou D et al. Elicitation of expert prior opinion: application to the MYPAN trial in childhood polyarteritis nodosa. *PLoS One* 2015;10:e0120981.

65 Yates M, Watts RA, Bajema IM et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583-94.

68 Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7.

69 Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *New Engl J Med* 1996;335:16-20



Second line maintenance agents include: MMF or AZA (if not used as first line maintenance treatment), MTX, RTX (for AAV - seek expert advice), and TNF blockade (seek expert advice). Other biological agents to consider in select individuals who fail to respond to standard induction therapy should be given under expert paediatric rheumatology or nephrology supervision only. Consider epoprostenol IV continuous infusion for incipient gangrene, seek expert advice regarding dose and duration. AAV: ANCA associated vasculitides; BD: bi-daily; OD: once daily; Rx: treatment; TPMT: thiopurine methyltransferase; RTX: rituximab.

Yates M et al., 2016 [6].

European League against Rheumatism (EULAR), European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)

EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis

Siehe auch: Sznajd, J et al., 2016 [4], HO C et al., 2018 [2].

Zielsetzung/Fragestellung

In 2009 we published the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for managing primary systemic vasculitis which included the management of AAV (10). The publication of 1691 papers on primary systemic vasculitis in the past 5 years in internal medicine, rheumatology and nephrology journals, as well as the licensing of rituximab for AAV, make this an opportune time to update the guidelines with an AAV focus.

This paper reassesses standard therapy, including the use of biologic agents, the prognostic value of histopathology and management of long-term complications, integrating these into treatment algorithms.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung und zugelassener Arzneimittel zur Therapie für Patienten mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte dargelegt, keine Informationen zur finanziellen Unabhängigkeit identifiziert;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt, externes Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität wahrscheinlich gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE, CINAHL PLUS and CENTRAL up to February 2015

LoE

- Categorisation of evidence according to EULAR SOP

Category	Evidence
1A	From meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs)
1B	From at least one randomised controlled trial (RCT)
2A	From at least one controlled study without randomisation
2B	From at least one type of quasi-experimental study
3	From descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, or case-control studies
4	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

GoR

- Strength of recommendations according to EULAR SOP

Strength	Directly based on
A	Category 1 evidence
B	Category 2 evidence or extrapolated recommendations from category 1 evidence
C	Category 3 evidence or extrapolated recommendation from category 1 or 2 evidence
D	Category 4 evidence or extrapolated recommendation from category 2 or 3 evidence

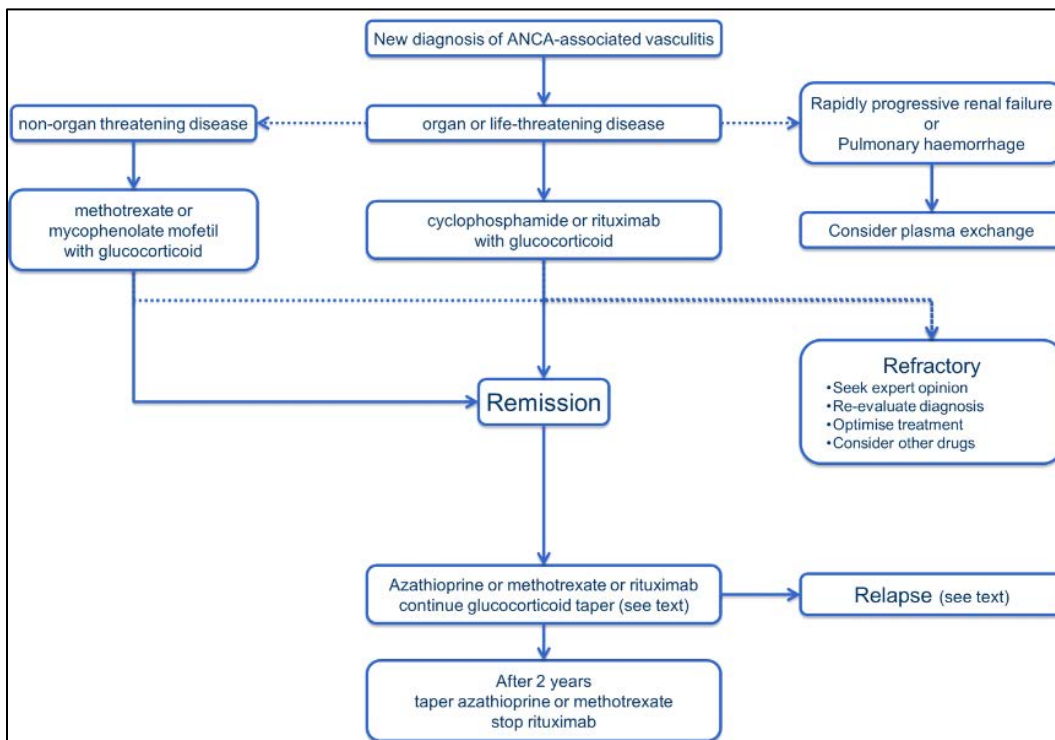
Expert opinion approach – for recommendation statements which are not derived from clinical trials, consensus was based on clinical recommendations of the taskforce committee; these have a default strength of D.

Sonstige methodische Hinweise

- Es liegt nicht für alle genannten Wirkstoffe eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet vor.

Empfehlungen

Algorithm to describe the management of new antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Dashed lines indicate alternative or supplementary action to consider.



Statement Three

For remission-induction of new-onset organ or life-threatening ANCA-associated vasculitis we recommend treatment with a combination of glucocorticoids and either cyclophosphamide OR rituximab.

- cyclophosphamide (CYC)

- level of evidence 1A for GPA and MPA; grade of recommendation A; strength of vote 100%.
- level of evidence 3 for **EGPA**; grade of recommendation C; strength of vote 88%.
- rituximab (RTX)
 - level of evidence 1A for GPA and MPA; grade of recommendation A; strength of vote 100%.
 - level of evidence 3 for **EGPA**; grade of recommendation C; strength of vote 59%.

EGPA

The grade of evidence for cyclophosphamide use in EGPA is lower than for GPA/MPA as no randomised controlled trials (RCTs) for the treatment of EGPA have been published. One study did compare cyclophosphamide doses: cyclophosphamide (0.6 mg/m²) was used initially every two weeks for a month then every four weeks (55). The intervention arm was given six pulses in total; whilst the control arm received 12 pulses. Complete remission was achieved in both groups at a similar rate (21/23 in intervention arm, 21/25 in control arm).

Antiemetic therapy should be routinely administered with intravenous cyclophosphamide. Cyclophosphamide metabolites are toxic to the urothelium and can cause haemorrhagic cystitis in the short term and malignancy in the long term (26, 56, 57). Patients should be encouraged to drink plenty of fluids and if thought necessary, given intravenous fluids on the day of the infusion to dilute the metabolites in the urine. Patients receiving pulse cyclophosphamide may also be given oral or intravenous 2-mercaptoethanesulfonate sodium (MESNA) which binds to acrolein, a toxic metabolite of cyclophosphamide, rendering it non-toxic (24). MESNA also retards the degradation of 4-hydroxymetabolites, further reducing the toxic acrolein products in the urine. MESNA may also be beneficial in patients receiving continuous oral cyclophosphamide (23, 24, 58).

Monitoring of patients receiving cyclophosphamide should follow standard protocols (59). In both modalities of administration, dose changes or discontinuation of cyclophosphamide may be necessary in the event of an acute leucopenia or a gradual fall over time. In the event of a stable leucopenia, it may be possible to maintain the immunosuppression with stringent blood monitoring. We encourage prophylaxis against infection with *Pneumocystis jirovecii* with trimethoprim/sulphamethoxazole (800/160 mg on alternate days or 400/80 mg daily) in all patients being treated with cyclophosphamide where not contraindicated (60-62). The use of inhaled monthly pentamidine in the event of an adverse reaction or contraindication to trimethoprim/sulphamethoxazole may be useful but is not cost-effective and not routinely indicated (60). Other alternatives include dapsone and atovaquone.

[...]

The grade of evidence for the use of rituximab in patients with EGPA is lower than for GPA/MPA. A retrospective analysis of 41 patients with EGPA who received differing regimens of rituximab found that 34% achieved complete remission at six months and 49% at 12 months (65). In total, 19/41 patients received a single course of rituximab. Re-treatment was given for 22/41 at six months and 17/22 were re-treated again at 12 months. Two received their first re-treatment at 12 months. The initial treatment schedule was 375 mg/m²/week for four weeks (n=10) or two doses of 1000 mg given two weeks apart (n=30). One patient received two doses of 800 mg at a two-week interval. Subsequent rituximab courses and doses were 375 mg/m²/week for four weeks (three patients), two doses of 1000 mg two weeks apart (two patients), 1000 mg single dose (16 patients), and a single dose of 600 mg rituximab (one patient) (65).

[...]

The taskforce considered appropriate a target of between 7.5 mg to 10 mg of prednisolone (or equivalent) after three months (12 weeks) of treatment. A review of the prednisolone protocol reduction regimens published for the key trials illustrated that on average a dose of 10mg was achieved after 19 weeks, and a dose of 7.5mg after 21 weeks (Figure 2) (49, 63, 64, 72-77). Therefore although a target prednisolone dose of 7.5mg to 10mg is desirable by 3 months, in practice it may be 5 months before this is achieved.

Referenzen aus Leitlinien

55. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2007 May 15;57(4):686-93.
56. Stillwell TJ, Benson Jr RC, DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. *Arthritis and Rheumatism.* 1988;31(4):465-70.
57. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekbohm A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: Risks and relation to cyclophosphamide. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004;63(10):1307-11.
58. Hellmich B, Kausch I, Doehn C, Jocham D, Holl-Ulrich K, Gross WL. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: Is it more than cyclophosphamide. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004;63(10):1183-5.
59. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, Taggart A, Chalmers R, Oliver S, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology (Oxford, England).* 2008;47(6):924-5.

60. Chung JB, Armstrong K, Schwartz JS, Albert D. Cost-effectiveness of prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis and Rheumatism*. 2000;43(8):1841-8.
61. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: A major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;151(3 I):795-9.
62. Jarrousse B, Guillevin L, Bindi P, Hachulla E, Leclerc P, Nilson B, et al. Increased risk of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1993;11(6):615-21.
65. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec 2.

Statement Four

For remission-induction of non organ-threatening ANCA-associated vasculitis we recommend treatment with a combination of glucocorticoids and either methotrexate or mycophenolate mofetil.

- MTX
 - Level of evidence 1B; grade of recommendation B; strength of vote 77%.
- MMF
 - Level of evidence 1B; grade of recommendation C; strength of vote 65%.

The taskforce was keen to stress that the use of methotrexate or mycophenolate mofetil should not be used for remission induction in the following scenarios:

- Meningeal involvement
- Retro-orbital disease
- Cardiac involvement
- Mesenteric involvement
- Acute-onset mononeuritis multiplex
- Pulmonary haemorrhage of any severity

Methotrexate (20–25 mg/week, oral or parenteral) can be used as an alternative to cyclophosphamide in patients with less severe disease and in those with normal renal function (23, 74, 78-85). There have been trials using either methotrexate or mycophenolate mofetil as the remission induction agent in patients with AAV. The NORAM study, a RCT, was the largest of these and recruited 95 participants with AAV (89 with GPA and 6 with MPA) (74). The exclusion criteria for the NORAM study were those with organ or life-threatening manifestations (severe haemoptysis associated with bilateral infiltrates, cerebral infarction due to vasculitis, rapidly progressive neuropathy, orbital pseudo-tumour, massive gastrointestinal bleeding, heart failure due to pericarditis or myocarditis) or serum creatinine >150 µmol/L, urinary red cell casts, or proteinuria >1.0 g/day. Therefore methotrexate use should be restricted to those individuals with less severe disease manifestations of AAV. Oral methotrexate (15 mg/wk given, escalating to a maximum of 20 to 25 mg/wk by week 12) was compared to oral cyclophosphamide 2 mg/kg/day (maximum 150 mg/day) until remission (minimum three months, maximum six months). Both treatments were tapered from month 10 and were stopped by month 12. Long-term follow-up of NORAM revealed that although there were no differences in major events (serious infection, end-stage renal failure or death) between the two groups, the methotrexate group was less effective at controlling disease and required other immunosuppressive agents for longer periods than the cyclophosphamide group. (86). Methotrexate should therefore be considered only for non organ-threatening disease. Examples include the following in the absence of renal involvement

- *Nasal and paranasal disease without bony involvement (erosion) or cartilage collapse or olfactory dysfunction or deafness*
- *Skin involvement without ulceration*

- Myositis (skeletal muscle only)
- Non-cavitating pulmonary nodules/infiltrate without haemoptysis
- When cyclophosphamide or rituximab are not available or contraindicated or patient choice.

The induction trials involving methotrexate are generally larger and of higher evidence grade than those using mycophenolate mofetil. The previous recommendations from EULAR made reference to two trials using mycophenolate mofetil (MMF) at a dose of 2g/day for remission induction (10). (72, 87). The first study was a retrospective analysis of a case series of patients with AAV treated with MMF: of 22 patients receiving MMF for active disease, 86.4% achieved remission, however 9 (47.4%) relapsed (87). The other study was also an uncontrolled study and recruited 32 patients with AAV (29 with GPA and 3 with MPA) who could not be treated with cyclophosphamide (72). Complete remission (Birmingham Vasculitis Activity Score - BVAS <1 (88)) was achieved in 25 patients (78%) after a median duration of 2.2 months. Nine (36%) patients relapsed within a year (72).

Following these uncontrolled studies, RCTs have been published (89, 90). The first was published in 2008 and compared MMF 2 g/day (1.5 g per day for those <50 kg in weight) to cyclophosphamide 0.75 to 1.0 g/m² body surface area (89). There were 35 participants recruited with active AAV with renal involvement (34 MPA, 1 GPA). Important exclusions were severe renal failure, with serum creatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/L}$ or renal replacement treatment for more than two weeks, or life-threatening organ manifestations (lung hemorrhage, central nervous system involvement). There is therefore little evidence for the use of MMF in such scenarios.

The outcome was measured as complete remission (BVAS <1) at six months. In the intent-to-treatment analysis, 14 of 18 patients (77.8%) treated with MMF and 8 of 17 patients (47.1%) receiving cyclophosphamide (although four participants were lost to follow-up) had complete remission (89). The other RCT was published in 2011 and involved 41 Chinese participants, all of whom had MPA (90). It compared MMF 1 g/day (1.5 g/day in those weighing >70 kg) against cyclophosphamide monthly 1 g per pulses (0.8 g per pulse in those weighing <50 kg). This trial also included those with severe renal failure as defined by a serum creatinine of >500 $\mu\text{mol/L}$ (5/22 participants in the cyclophosphamide group and 4/19 in the MMF group). Important exclusions were: severe lung haemorrhage (haemoptysis >300 ml/24 h or with hypoxemia) or central nervous system involvement and other life-threatening situations or age >70 years, which prevents the generalisability of the findings to other more severe presentations of AAV.

The outcome was measured as complete remission (BVAS <1 and dose of prednisolone <7.5 mg/day) at six months; this was achieved in 63.6% of the cyclophosphamide group and 78.9% of the MMF group (90). To date, the two RCTs using MMF mainly have been conducted primarily in patients with MPA (of the 76 participants 75 had MPA). MPA often affects renal function and in such situations methotrexate would not be indicated. The MYCYC trial compared MMF (2 to 3 g daily) to pulsed cyclophosphamide (15 mg/kg for 6 to 10 pulses); preliminary results have been published in abstract form but full publication is awaited (91). The remission end point (absence of disease activity for four weeks or longer whilst on prednisolone at six months) was achieved in 66% (MMF) and 69% (cyclophosphamide) of patients (91). No data are yet available on the numbers of participants with GPA or MPA recruited to this trial.

Statement Five

For a major relapse of organ- or life-threatening disease in ANCA-associated vasculitis we recommend treatment as per new disease with a combination of glucocorticoids and either cyclophosphamide OR rituximab.

- RTX
 - level of evidence 1B for GPA and MPA; grade of recommendation A; strength of vote 94%.
 - level of evidence 4 for **EGPA**; grade of recommendation D; strength of vote 100%.
- CYC

- level of evidence 1A for GPA and MPA; grade of recommendation A; strength of vote 88%.
- level of evidence 3 for **EGPA**; grade of recommendation C; strength of vote 88%.

Most trials published on remission induction in AAV make no distinction between those participants treated for a new or relapsing presentation of their disease. It is for these reasons that the trial evidence for new or relapsing disease is often from the same studies. However, some studies have distinguished between those participants with new and relapsing disease and have stratified by this factor when randomising patients.

The largest RCT to investigate the use of rituximab for remission induction in AAV (RAVE) stratified participants by new or relapsing disease; those with relapsing disease treated with rituximab were more likely to be in disease remission at the 6 and 12 month time points but not the 18 month follow-up visit (64).

The cumulative dose of cyclophosphamide is related to toxicity and is a particular concern with prolonged oral dosing, where cumulative doses are higher (92). For this reason the taskforce has favoured a greater strength of recommendation for rituximab over cyclophosphamide for relapsing disease.

Further analysis of the RAVE trial data has revealed some important insights with respect to minor relapses. There were 44 participants with a non-severe relapse (BVAS for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG) (93) <4 and absence of a major item). These patients were more likely to be PR3-ANCA positive (82%), diagnosed with GPA (91%) and have a history of relapsing disease at baseline (64%) (94). An increase in the prednisolone dosage led to remission in 35 (80%) cases, but 31 had a second relapse (14 severe) (94). The mean time to second relapse was 9.4 months. A similar percentage of patients achieved and maintained remission when treated with high-dose prednisolone (≥ 20 mg/day) as opposed to low-dose prednisolone (<20 mg/day). Seventy-seven percent of patients with relapsing disease who were treated with high-dose prednisolone achieved remission, and 23% of those patients maintained those remissions for the remainder of follow-up. In comparison, 82% of the patients with relapsing disease who were treated with low-dose prednisolone achieved remission, and 36% maintained those remissions (94). In conclusion, treatment of non-severe relapses in AAV with a temporary increase in the glucocorticoid dose restores disease remission in most patients but recurrent relapses within a relatively short time period remain common. Given these data, alternative approaches to the treatment of non-severe relapses must be considered, especially if relapses are frequent. We therefore recommend treatment with intensification or modification of the immunosuppressive remission maintenance regimen.

Statement Six

Plasma exchange should be considered for patients with ANCA-associated vasculitis and a serum creatinine level of greater than 500 $\mu\text{mol/L}$ (5.7 mg/dL) due to rapidly progressive glomerulonephritis in the setting of new or relapsing disease. Level of evidence 1B; grade of recommendation B; strength of vote 77%.

Plasma exchange can also be considered for the treatment of severe diffuse alveolar haemorrhage. Level of evidence 3; grade of recommendation C; strength of vote 88%.

Plasma exchange (PLEX) use is usually reserved for patients with either severe renal impairment or those with diffuse alveolar haemorrhage (95-97). The largest trial published to date is MEPEX which recruited those individuals with either a serum creatinine $>500\mu\text{mol/L}$ (5.7 mg/dL) or those requiring dialysis (77). Long-term follow-up and analysis of this trial has also been published (98). In this trial 137 participants with AAV were recruited and received cyclophosphamide and glucocorticoids in addition to either PLEX or pulsed IV methylprednisolone (up to 3g). The primary end point was end-stage renal disease (ESRD) or death at three months. Of those treated with IV methylprednisolone, 33 (49%) were alive and dialysis-independent at three months, compared with 48 (69%) in the PLEX group (95% confidence interval for the difference 18 to 35%; $P = 0.02$) (77). However, a long-term follow-up study revealed no statistically significant benefit for the PLEX group when comparing a composite outcome of ESRD or death (99). Prior to the publication of this long-term follow-up data, a meta-analysis had concluded that plasma exchange may decrease the composite end point of ESRD or death in patients with renal vasculitis (100). However most trials of PLEX did not restrict use to individuals with a serum creatinine $>500\mu\text{mol/L}$ (5.7 mg/dL). One RCT with long-term follow-up that has tested whether PLEX may benefit individuals with a serum creatinine of $<500\mu\text{mol/L}$ (5.7 mg/dL) (101). This trial recruited 32 participants with GPA and compared the effects of PLEX versus no PLEX and of oral cyclophosphamide (100 or 150 mg daily for 3 to 12 months) versus cyclosporine A (5 mg/kg) with a Latin square design (101). Elevated serum creatinine at enrolment was noted in 22 of the 32 participants who were equally allocated amongst the four groups. After 1 month, none of the PLEX participants required haemodialysis (HD) or had worsening renal function compared with six with declining renal function and five on HD in the reference group ($p < 0.05$) (101).

Despite the improvements in renal function, there were no differences in all-cause mortality between the PLEX and reference groups after five years of follow-up (101). PEXIVAS is a global trial that is currently recruiting with a target of 700 participants with moderate renal impairment (eGFR <50 ml/min) and aims to provide definitive answers regarding the use of PLEX in AAV, especially regarding the cut-off of serum creatinine of 500 µmol/L (5.66 mg/dL). The PEXIVAS trial uses the following protocol for PLEX (102):

- Seven plasma exchanges of 60 mL/kg, either with centrifugation or filter separation according to local practice and availability.
- Anticoagulation by heparinisation or citrate according to local practice.
- Replacement fluid with human serum albumin (3-5% depending on local availability). Albumin may be combined with crystalloid (e.g. saline).
- Patients with active bleeding to receive supplemental plasma to replace clotting factors according to local practice.

All participants in the PEXIVAS trial will also receive IV methylprednisolone (1000 mg pulses for 1 to 3 days) with standard induction therapy either pulsed cyclophosphamide or rituximab. The trial investigators suggest waiting 48 hours after RTX is given prior to undertaking a session of PLEX.

There is also potential benefit for PLEX in patients with AAV who are also anti-GBM antibody positive, particularly those in whom there is linear staining of IgG on the glomerular basement membrane, and PLEX should be performed early in such patients to improve outcome (97, 103).

Statement Seven

For remission-maintenance of ANCA-associated vasculitis we recommend treatment with a combination of low-dose glucocorticoids and either azathioprine, rituximab, methotrexate, or mycophenolate mofetil.

• GP/MPA

- • AZA: Level of evidence 1B for GPA and MPA; grade of recommendation A; strength of vote 94%.
- RTX: Level of evidence 1B for GPA and MPA; grade of recommendation A; strength of vote 59%.
- MTX: Level of evidence 1B for GPA and MPA; grade of recommendation A; strength of vote 53%
- MMF: Level of evidence 1B for GPA and MPA; grade of recommendation A; strength of vote 53%

• EGPA

- AZA: Level of evidence 3 for EGPA; grade of recommendation C; strength of vote 77%.

Long-term therapy with cyclophosphamide has been used to maintain remission in patients with AAV (23). However the toxicity of long-term cyclophosphamide makes it an unattractive option (26, 56, 57). Azathioprine (2 mg/kg/day) is safer than oral cyclophosphamide but as effective at 18 months in preventing relapse (76, 104). Methotrexate (20–25 mg/kg/week) has been effectively used for maintenance therapy after induction of remission with cyclophosphamide (if the serum creatinine is >130 µmol/L or 1.5 mg/dL) (105, 106). Leflunomide (20–30 mg/day) may be more effective than methotrexate in remission maintenance but is associated with more adverse effects (107). Therefore Leflunomide is considered for second-line treatment in cases of intolerance to AZA, MTX, MMF or RTX. Early cessation of therapy is associated with an increased risk of relapse (74).

Long-term follow-up of the CYCAZAREM study which recruited 155 participants with AAV (95 GPA, 60 MPA) was published in 2014 (108). Participants received remission induction therapy with oral cyclophosphamide (2 mg/kg per day) with prednisolone (initially 1 mg/kg reducing to 0.25 mg/kg per day by 12 weeks) and 93% were in remission by six months (76). Those patients in whom remission had been achieved by three months, or between three and six months, were randomly assigned to treatment with azathioprine as a substitute for cyclophosphamide (azathioprine group) or to continued cyclophosphamide

therapy (cyclophosphamide group). Twelve months after study entry, the patients in the cyclophosphamide group were switched to the same azathioprine regimen as the azathioprine group was receiving and continued to receive this regimen until the end of the study, 18 months after entry. The initial paper concluded there was no difference in relapse rate at 18 months between the two groups. Long-term follow-up revealed no statistical significance differences for outcome between the two groups (108).

The WEGENT trial compared methotrexate to azathioprine and recruited 126 participants with AAV (GPA 96 and MPA 30) (109). Participants received pulsed cyclophosphamide and prednisolone for remission induction. The first three cyclophosphamide pulses were given two weeks apart, following which the interval was increased to every three weeks for the next three pulses. Prednisolone target dose at six months was 12.5mg/day with withdrawal after 24 months (109). Methotrexate (0.3 mg/kg increasing in 2.5 mg increments weekly to maximum 25 mg per week) or azathioprine (2 mg/kg/day) were started after the sixth pulse of cyclophosphamide and both were withdrawn over a period of three months after 24 months (109). 24 months after randomisation, relapse-free survival rates were 71.8% (95% CI, 59.7% to 83.8%) in the azathioprine group and 74.5% (95% CI, 62.7% to 86.4%) in the MTX group. The hazard ratio for the risk of relapse among MTX vs AZA was 0.92 (95% CI, 0.52 to 1.65; $P = 0.78$).

The MAINRITSAN trial compared rituximab to azathioprine for remission maintenance (110). This trial recruited 115 participants with AAV (87 GPA, 23 MPA and five with renal limited vasculitis) all of whom were treated with pulsed cyclophosphamide (initially 0.6 g/m² every 2 weeks for three pulses then 0.7 g/m² every three weeks for a further three to six pulses) and prednisolone for remission induction. During the month after the last cyclophosphamide pulse, patients in the rituximab group received intravenous rituximab (at a fixed 500 mg dose) on days 0 and 14 after randomisation, and then at months 6, 12, and 18 after the first infusion. Patients in the azathioprine group took azathioprine at a dosage of 2 mg/kg/day for 12 months, and then 1.5 mg/kg/day for 6 months and 1 mg/kg/day for 4 months. In addition, prednisolone treatment was further tapered and kept at a low dose (approximately 5 mg/day) for at least 18 months after randomisation. Prednisolone dose tapering and the decision to stop prednisolone treatment after 18 months were left to each site investigator's discretion (110). Rituximab was superior to azathioprine at preventing relapse. At month 28, major relapses had occurred: 17 in the azathioprine group (eight occurred within 12 months of treatment, two when dosage of AZA was between 1.5 and 1 mg/kg/day and the rest once AZA stopped), 3 in the rituximab group (at months 8, 22 and 24). Renal relapses occurred in 8/17 major relapses in the AZA group and 0/3 in the RTX group (110).

Azathioprine (AZA) is preferred over mycophenolate mofetil (MMF) for remission maintenance, primarily because of the results from the IMPROVE trial (111). This study recruited 156 participants with AAV (GPA 100, MPA 56), who were treated initially with cyclophosphamide induction and randomised to receive either azathioprine (2 mg/kg per day, $n=80$) or MMF (2 g daily, $n=76$). In both groups the remission maintenance agent was reduced at two time points (after 12 and 18 months) and withdrawn after 42 months. Prednisolone was given as part of remission reduction with the regimen taper resulting in withdrawal after 24 months (111). The primary end point was relapse-free survival from the time remission was first achieved. Relapses were noted in 42 participants treated with MMF (55.3%; 18 major and 24 minor) and in 30 participants in the AZA group (37.5%; 10 major and 20 minor, $p < 0.01$).

The addition of trimethoprim/sulphamethoxazole (800/160 mg twice daily) to standard remission maintenance can reduce the risk of relapse in GPA (112).

Although trimethoprim/sulphamethoxazole has been used as the sole remission maintenance agent in half the patients of one RCT, trimethoprim/sulphamethoxazole monotherapy may not be effective for maintenance of remission (112, 113). In patients with nasal disease, treatment with topical antibiotics such as mupirocin may be considered in the presence of chronic carriage of nasal *Staphylococcus aureus* (114).

Statement Eight

We recommend that remission-maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis be continued for at least 24 months following induction of sustained remission. Level of evidence

4; grade of recommendation D; strength of vote 75% for MPO persistent disease, 62% for MPO negative disease, 100% for PR3 persistent disease and 92% for PR3 negative disease.

No published RCTs have directly compared duration of maintenance therapy regimens. Early cessation of therapy is associated with an increased risk of relapse (74). Most of the data regarding relapse risk are derived from a combination of observational cohort data and long-term follow-up from clinical trials. There are however important differences in the make-up of the participants from these sources, with many more patients with GPA likely to be present in observational cohort studies (115). A meta-analysis of 13 studies (eight RCTs and five observational studies with 983 participants) examining the effect of duration of glucocorticoids on relapse rate concluded that continuing glucocorticoids is associated with fewer relapses (116). The pooled total estimate for the proportion of patients suffering with a relapse recruited to RCTs was 36% (95% confidence interval 25% to 47%) but only 14% for those studies which continued glucocorticoids. In patients with AAV with renal involvement, worse prognosis is associated with those who have MPO-ANCA, even after adjustment for baseline factors such as age, sex and serum creatinine (117). Furthermore, patients with MPO-ANCA have more severe tubulointerstitial inflammation and both CD3(+) T cell tubulitis and tubular atrophy are independently associated with eGFR at 12 months (118). In addition, kidney biopsies displaying sclerosis are associated with worse outcomes in AAV (119). However, patients with PR3-ANCA and those with cardiovascular or lung involvement are more likely to relapse (43, 120). The resultant grade for the strength of recommendation of the taskforce reflects the lack of data for this area. It should be noted that there was a trend to increase the duration of therapy in patients who are PR3-ANCA positive and this was reflected with median of the vote for 36 months of maintenance therapy in this particular scenario.

Statement Nine

For patients with ANCA-associated vasculitis refractory to remission-induction therapy we recommend switching from cyclophosphamide to rituximab or from rituximab to cyclophosphamide. These patients should be managed in close conjunction with, or referred to, an expert centre for further evaluation and potential enrolment in clinical trials. Level of evidence 3; grade of recommendation C; strength of vote 71%.

Refractory disease is defined by EULAR as (45):

- *Unchanged or increased disease activity in acute AAV after 4 weeks of treatment with standard therapy in acute AAV, or*
- *Lack of response, defined as <50% reduction in the disease activity score (e.g. BVAS or BVAS/WG), after 6 weeks of treatment, or*
- *Chronic, persistent disease defined as presence of at least one major or three minor items on the disease activity score after >12 weeks of treatment.*

It is important to consider why a particular patient may have refractory disease and what it is that is driving the conclusion that they have refractory disease. Items to consider are:

- *Re-evaluate the primary diagnosis are they truly refractory – do they have AAV?*
- *Has the treatment regimen been optimised i.e. have target dosages for therapy been reached?*
- *Is this active disease or could it be damage?*
- *Is the present disease due to AAV or could it be due to an infection or other co-morbidity or possible malignancy?*

Rituximab has proven useful in patients with refractory disease, particularly those who have been previously treated with cyclophosphamide. Patients with refractory renal disease have the greatest chance of improvement, while those with retro-orbital disease pose a particular challenge (44, 65, 121, 122). Based on the results of an additional analysis of the WEGENT trial, the taskforce suggested a switch from pulsed to oral cyclophosphamide as a potential strategy under the guidance of an expert centre when rituximab is unavailable (123).

Additional analysis of the 52% of patients enrolled into the RAVE trial who had renal involvement (biopsy proven pauci-immune glomerulonephritis, red blood cell casts in the urine, and / or a rise in serum creatinine concentration attributed to vasculitis) revealed no difference in remission rates at 6, 12 or 18 month between the two groups (124). However, when the 47 (24%) of the participants who failed to achieve the primary end point were treated with blinded crossover or according to best medical judgment by the trial physician, this led to disease control in the majority (125). Of the participants with uncontrolled disease or who experienced a severe relapse, 91% had proteinase 3 (PR3)-ANCA. Re-analysis of 37 of these 47 participants (excluding the 10 (5%) with uncontrolled disease) revealed treatment with rituximab was better than cyclophosphamide for those participants who were PR3-ANCA positive had fewer flares (8 of 59 [14%] versus 20 of 62 [32%]; $P = 0.02$) (125).

For patients who fail to achieve remission and have persistent low activity, adjunctive therapy with intravenous immunoglobulin may help patients achieve remission (126-128). Prior to therapy, serum immunoglobulin levels must be measured because patients with selective IgA deficiency may develop an anaphylactic reaction on receiving intravenous immunoglobulin (IVIg) or a preexisting hyperglobulinemia may become aggravated leading to a hyperviscosity state.

Referenzen aus Leitlinien

10. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar;68(3):310-7.
23. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Annals of Internal Medicine.* 1992;116(6):488-98.
26. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Annals of Internal Medicine.* 1996;124(5):477-84.
43. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Hognlund P, Stegeman C, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64(2):542-8.
44. Holle JU, Voigt C, Both M, Holl-Ulrich K, Nolle B, Laudien M, et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology (Oxford).* 2013 May;52(5):875-82.
45. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2007 12/14 12/02/accepted;66(5):605-17.
48. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide Therapy in Wegener's Granulomatosis. *New England Journal of Medicine.* 1971;284(17):938-42.
49. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009 May 19;150(10):670-80.
50. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians.* 1997;90(6):401-9.
51. Haubitz M, Frei U, Rother U, Brunkhorst R, Koch KM. Cyclophosphamide pulse therapy in Wegener's granulomatosis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1991;6(8):531-4.
52. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis and Rheumatism.* 1997;40(12):2187-98.
53. De Groot K, Adu D, Savage COS. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: Meta-analysis and critical review. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2001;16(10):2018-27.
54. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hognlund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):955-60.
56. Stillwell TJ, Benson Jr RC, DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. *Arthritis and Rheumatism.* 1988;31(4):465-70.
57. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekblom A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: Risks and relation to cyclophosphamide. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004;63(10):1307-11.
63. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):211-20.
64. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):221-32.

65. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec 2.
72. Stassen PM, Tervaert JWC, Stegeman CA. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(6):798-802.
73. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Care and Research*. 2007;57(4):686-93.
74. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(8):2461-9.
75. Mansfield N, Hamour S, Habib AM, Tarzi R, Levy J, Griffith M, et al. Prolonged disease-free remission following rituximab and low-dose cyclophosphamide therapy for renal ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Oct;26(10):3280-6.
76. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(1):36-44.
77. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(7):2180-8.
78. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis and Rheumatism*. 1992;35(11):1322-9.
79. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis and Rheumatism*. 1995;38(5):608-13.
80. Stone JH, Tun W, Hellman DB. Treatment of non-life threatening Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice. *Journal of Rheumatology*. 1999;26(5):1134-9.
81. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis: Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2000;43(8):1836-40.
82. Stone JH. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):351-61.
83. De Groot K, Mühler M, Reinhold-Keller E, Paulsen J, Gross WL. Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. *Journal of Rheumatology*. 1998;25(3):492-5.
84. Metzler C, Hellmich B, Gause A, Gross WL, De Groot K. Churg Strauss syndrome - Successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2004;22(6 SUPPL.):S-52-S-61.
85. Metzler C, Hellmich B, Gause A, Gross WL, de Groot K. Churg Strauss syndrome--successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(6 Suppl 36):S52-61.
86. Faurus M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Hoglund P, et al. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3472-7.
87. Koukoulaki M, Jayne DRW. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron - Clinical Practice*. 2006;102(3-4):c100-c7.
88. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *Qjm*. 1994 Nov;87(11):671-8.
89. Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1307-12.
90. Han F, Liu G, Zhang X, Li X, He Q, He X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol*. 2011;33(2):185-92.
91. Jones R, Harper L, Ballarin J, Blockmans D, Brogan P, Bruchfeld A, et al. A randomized trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction of ANCA-associated vasculitis: "MYCYC". On behalf of the European vasculitis study group. *La Presse Médicale*. 2013 4//;42(4, Part 2):678-9.
92. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: A data-driven review. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(1):9-21.
93. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min Y-I, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: Modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(4):912-20.

94. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jun;67(6):1629-36.
95. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis Therapy for Diffuse Alveolar Hemorrhage in Patients with Small-Vessel Vasculitis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2003;42(6):1149-53.
96. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Annals of Internal Medicine.* 2001;134(11):1033-42.
97. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney International.* 2004;66(4):1535-40.
98. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:73.
99. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Høglund P, Pusey C, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int.* 2013 Aug;84(2):397-402.
100. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011 Apr;57(4):566-74.
101. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis--a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jan;26(1):206-13.
102. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): Protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14(1).
103. Peters DK, Rees AJ, Lockwood CM, Pusey CD. Treatment and prognosis in ant basement membrane antibody-mediated nephritis. *Transplantation Proceedings.* 1982;14(3):513-21.
104. Slot MC, Tervaert JWC, Boomsma MM, Stegeman CA. Positive Classic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (C-ANCA) Titer at Switch to Azathioprine Therapy Associated with Relapse in Proteinase 3-Related Vasculitis. *Arthritis Care and Research.* 2004;51(2):269-73.
105. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: Extended follow-up and rate of relapse. *American Journal of Medicine.* 2003;114(6):463-9.
106. Reinhold-Keller E, Fink COE, Herlyn K, Gross WL, De Groot K. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Care and Research.* 2002;47(3):326-32.
107. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jul;46(7):1087-91.
108. Walsh M, Fauschou M, Berden A, Flossmann O, Bajema I, Høglund P, et al. Long-term follow-up of cyclophosphamide compared with azathioprine for initial maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Sep 5;9(9):1571-6.
109. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008 Dec 25;359(26):2790-803.
110. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1771-80.
111. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *Jama.* 2010 Dec 1;304(21):2381-8.
112. Stegeman CA, Tervaert JWC, De Jong PE, Kallenberg CGM. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *New England Journal of Medicine.* 1996;335(1):16-20.
113. Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians.* 1996;89(1):15-23.
114. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, De Jong PE, Kallenberg CGM. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Annals of Internal Medicine.* 1994;120(1):12-7.
115. Pagnoux C, Carette S, Khalidi NA, Walsh M, Hiemstra TF, Cuthbertson D, et al. Comparability of patients with ANCA-associated vasculitis enrolled in clinical trials or in observational cohorts. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 May-Jun;33(2 Suppl 89):77-83.

116. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Aug;62(8):1166-73.
117. Mohammad AJ, Segelmark M. A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. *J Rheumatol*. 2014 Jul;41(7):1366-73.
118. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, Walsh M, Noel LH, Ferrario F, et al. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;23(2):313-21.
119. Ford SL, Polkinghorne KR, Longano A, Dowling J, Dayan S, Kerr PG, et al. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis*. 2014 Feb;63(2):227-35.
120. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2908-18.
121. Pullerits R, Ljevak M, Vikgren J, Bokarewa M. Off-trial evaluation of the B cell-targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: long-term follow-up from a single centre. *Scand J Immunol*. 2012 Oct;76(4):411-20.
122. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9):2865-71.
123. Seror R, Pagnoux C, Ruivard M, Landru I, Wahl D, Riviere S, et al. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2125-30.
124. Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr;26(4):976-85.
125. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2013 Sep;65(9):2441-9.
126. Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, Imai E, Yamagata K, Akamatsu A, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2004;57(5):S17-S8.
127. Jayne DRW, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2000;93(7):433-9.
128. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini VM. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD007057.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2020) am 13.10.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Churg-Strauss Syndrome] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] this term only
4	MeSH descriptor: [Systemic Vasculitis] this term only
5	((eosinophil* OR granulomato*) AND (polyangiiti* OR vasculiti*)):ti,ab,kw
6	(Wegener* OR Churg* OR EGPA):ti,ab,kw
7	(allergic AND (angiiti* OR granulomato*)):ti,ab,kw
8	((ANCA OR (pauci NEXT immune)) AND vasculiti*):ti,ab,kw
9	(systemic NEAR/5 vasculiti*):ti,ab,kw
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#10 with Cochrane Library publication date from Oct 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 13.10.2020

#	Suchfrage
1	"Granulomatosis with Polyangiitis"[MeSH Terms]
2	"Churg-Strauss Syndrome"[MeSH Terms]
3	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis[Mesh:NoExp]
4	Systemic Vasculitis[Mesh:NoExp]
5	(eosinophil*[Title/Abstract] OR granulomato*[Title/Abstract]) AND (polyangiiti*[Title/Abstract] OR vasculiti*[Title/Abstract])
6	Wegener*[Title/Abstract] OR Churg*[Title/Abstract] OR EGPA[Title/Abstract]
7	allergic[Title/Abstract] AND (angiiti*[Title/Abstract] OR granulomato*[Title/Abstract])
8	(ANCA[Title/Abstract] OR pauci-immune[Title/Abstract]) AND vasculiti*[Title/Abstract]
9	systemic[Title] AND vasculiti*[Title]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR

	search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
12	(#11) AND ("2015/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.10.2020

#	Suchfrage
1	"Granulomatosis with Polyangiitis"[MeSH Terms]
2	"Churg-Strauss Syndrome"[MeSH Terms]
3	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis[Mesh:NoExp]
4	Systemic Vasculitis[Mesh:NoExp]
5	(eosinophil*[Title/Abstract] OR granulomato*[Title/Abstract]) AND (polyangiiti*[Title/Abstract] OR vasculiti*[Title/Abstract])
6	Wegener*[Title/Abstract] OR Churg*[Title/Abstract] OR EGPA[Title/Abstract]
7	allergic[Title/Abstract] AND (angiiti*[Title/Abstract] OR granulomato*[Title/Abstract])
8	(ANCA[Title/Abstract] OR pauci-immune[Title/Abstract]) AND vasculiti*[Title/Abstract]
9	systemic[Title] AND vasculiti*[Title]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	(#11) AND ("2015/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **De Graeff N, Groot N, Brogan P, Ozen S, Avcin T, Bader-Meunier B, et al.** European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(4):656-671.
2. **Ho C, Adcock L.** Rituximab maintenance therapy for the management of granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines [online]. Ottawa (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2018. [Zugriff: 13.10.2020]. (CADTH rapid response reports: summary with critical appraisal). URL: <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RC1003%20Rituximab%20PGA%20MPA%20Final%20Revised.pdf>.
3. **Mendel A, Ennis D, Go E, Bakowsky V, Baldwin C, Benseler SM, et al.** CanVasc consensus recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 update. *J Rheumatol* 2020 [Epub ahead of print].
4. **Sznajd J, Mukhtyar C.** How to treat ANCA-associated vasculitis: practical messages from 2016 EULAR/ERA-EDTA recommendations. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126(10):781-788.
5. **Tieu J, Smith R, Basu N, Brogan P, D'Cruz D, Dhaun N, et al.** Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(4):e24-e32.
6. **Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al.** EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-1594.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-287**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V

Indikation gemäß Beratungsantrag

Add-on-Therapie für Patienten ab 6 Jahren mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

1. Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei einer Add-on-Therapie für Patienten ab 6 Jahren mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Definition der EGPA: Die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist gemäss der Chapel-Hill Konsensuskonferenz zur Nomenklatur der Vaskulitiden definiert als eine Systemerkrankung mit eosinophilenreicher und nekrotisierender granulomatöser Entzündung, die häufig die Atemwege betrifft und als nekrotisierende Vaskulitis, die prädominant kleine bis mittelgroße Gefäße betrifft und assoziiert ist mit Asthma und einer Eosinophilie (1). Autoantikörper gegen neutrophile cytoplasmatische Antigene (ANCA) finden sich bei etwa 30 % aller Patienten und treten häufiger auf, wenn eine Glomerulonephritis vorhanden ist (1, 2). ANCA sind die immunserologischen Marker der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der mikroskopischen Polyangiitis (MPA) (3, 4). Diese Vaskulitiden kleiner Gefäße werden daher zusammen mit der EGPA unter dem Begriff ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) in der Chapel-Hill Nomenklatur von anderen systemischen Vaskulitiden mit prädominantem Befall kleiner Gefäße abgegrenzt (1). Die in der Vergangenheit oft verwendeten Klassifikationskriterien des American College of Rheumatologie (ACR) von 1990 (5) werden derzeit aktualisiert, sind aber noch nicht final publiziert.

Da eine systemische Vaskulitis nicht bei allen Patienten vor Beginn einer Therapie auftritt, kam in aktuellen klinischen Studien u.a. zu Mepolizumab und Benralizumab eine modifizierte Definition der EGPA zur Anwendung, welche auch Patienten mit Blut+ Organeosinophile ohne Vaskulitis inkludiert. Gemäß den in der Studie zu Mepolizumab verwendeten MIRRA-Kriterien ist die EGPA wie folgt definiert (6): Asthma + Blut-Eosinophilie von mindestens 10 % (oder mehr als 1000 Eosinophilie/cmm²) + zwei oder mehr der folgenden Kriterien: histologischer Nachweis einer eosinophilen Vaskulitis, perivaskuläre eosinophile Infiltration oder eosinophilen-reiche granulomatöse Entzündung; Neuropathie; pulmonale Infiltrate; Sinunasale Abnormalität (Sinutisitis); Glomerulonephritis; alveoläre Hämorrhagie, palpable Purpura, ANCA-Positivität.

Wissenschaftliche Grundlage des Behandlungsstandards: Die EGPA ist mit einer Inzidenz von ca. 1 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner / Jahr eine sehr seltene Erkrankung (7). Aufgrund ihrer Seltenheit liegen zur Therapie der EGPA nur wenige höherwertige prospektive Studien vor, die teils auch Patienten mit anderen Vaskulitisformen wie der MPA oder Polyarteriitis nodosa (PAN) enthielten. In Deutschland ist derzeit lediglich Prednisolon zur Therapie der EGPA formal zugelassen. Für Cyclophosphamid liegt eine Zulassung zur Therapie „systemischer Vaskulitiden“ vor, was die EGPA aber einschließt. Bei allen anderen in der Folge beschriebenen Therapieverfahren handelt es sich somit formal um off-Label-Therapien. Der Bedarf an wirksamen und zugelassenen Therapieverfahren für die EGPA ist daher hoch.

Kontakt Daten
<u>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):</u> <u>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)</u> <u>Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)</u> <u>Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V</u>
Indikation gemäß Beratungsantrag
Add-on-Therapie für Patienten ab 6 Jahren mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)
<p>Die aktuell gültigen Prinzipien der Therapie der EGPA unterscheiden sich nur in einigen Details von dem Vorgehen bei der GPA und MPA. Die nationalen Empfehlungen zur Therapie der EGPA sind daher in den Ende 2017 publizierten ersten <i>Leitlinie zu Diagnose und Therapie der AAV</i> gemeinsam mit den Empfehlungen zur MPA und GPA enthalten (8). Die systematische Literatursuche zur S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) umfasste einen Zeitraum bis März 2016. Die Empfehlungen der European League against Rheumatism (EULAR), der British Society of Rheumatology (BSR) und des Canadian Vasculitis Research Network (CanVasc) basieren ebenfalls auf einer mehr als 3 Jahre alten Datenbasis (9-12). Nach März 2016 publizierte Studiendaten zur EGPA die ein Abweichen von den Empfehlungen der deutschen S1-Leitlinie begründen und eine Neubewertung der Leitlinienempfehlungen im Falle einer zukünftigen Überarbeitung erwarten lassen (13) werden im folgenden Text gesondert kommentiert.</p> <p>Kategorisierung und Therapiestratifizierung nach Krankheitsschwere: Die Behandlung der AAV im Allgemeinen und der EGPA im Speziellen richtet sich wesentlich nach der Krankheitsschwere und -ausdehnung sowie dem Therapiestadium (aktive Erkrankung vs. Rezidiv). Patienten mit aktiver EGPA (Neuerkrankung oder Rezidiv) sollten bezüglich ihrer Krankheitsschwere kategorisiert werden. Dabei werden Patienten mit schwerem Organbefall bzw. drohendem Organverlust (z.B. kardiale Beteiligung) von Patienten mit fehlender Bedrohung der Organfunktion (z.B. Purpura, Arthritis, Episkleritis) unterschieden. In der S1-Leitlinie (8) wird die Verwendung der EUVAS/EULAR-Einteilung in 5 Krankheitsstadien (lokalisiert, frühsystemisch, generalisiert, schwer, refraktär) empfohlen (14), da viele der relevanten Studien in Europa unter Verwendung dieser Einteilung durchgeführt wurden. In aktuellen Studien kommt häufig auch eine vereinfachtere Einteilung (Lebens-/Organbedrohlich versus nicht Lebens-/Organbedrohlich) zur Anwendung. Bei Erstdiagnose und auch im weiteren Krankheitsverlauf sollten aktive Krankheitsmanifestationen sowie Endorganschäden als Folge der AAV oder deren Therapie systematisch erfasst werden. Zu diesem Zweck stehen als validierte Instrumente der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) und der Vasculitis Damage Index (VDI) zur Verfügung (15). Speziell für die EGPA ist zudem der Five-Factor Score etabliert, der fünf prognostisch relevante Faktoren umfasst (16, 17). Bei einem FFS von 1 oder mehr ist die Mortalität erhöht, es besteht somit eine potentiell organ- oder lebensbedrohliche Manifestation und somit eine Indikation für ein aggressiveres therapeutisches Vorgehen (18-20).</p> <p>Therapie</p> <p>Therapiestrategie: Bei aktiver Erkrankung (Neuerkrankung oder Rezidiv) erfolgt eine in der Regel intensivere immunsuppressive Therapie (Remissionsinduktion, s.u.). Da es auch nach erfolgreicher remissionsinduzierender Therapie nach Beendigung dieser Therapie häufig zu Rezidiven kommt (20) schließt sich an die remissionsinduzierende Therapie in der Regel eine weniger aggressive immunsuppressive Therapie an (Remissionserhaltung, s.u.) (8).</p> <p>Remissionsinduktion</p> <p><u>Add-On-Therapie zur Remissionsinduktion bei potentiell organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen:</u></p> <p><i>Therapie der ersten Wahl:</i> Die Standardtherapie zur Remissionsinduktion einer AAV mit potentiell Organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation besteht in einer Kombination aus hochdosierten Glukokortikoiden (GC) und einer add-on-Gabe von Cyclophosphamid (CYC) (8, 9, 21, 22).</p> <p><i>Glukokortikoide (GC):</i> Im Rahmen der Remissionsinduktion wird die GC Therapie in der Regel mit einer Dosis von 1 mg/kg (maximal 80 mg/Tag) begonnen (8, 23, 24). Bei kritischem Organbefall empfehlen die DGRh und CANVASC Leitlinien (8, 11) die Gabe von Methylprednisolon (250 bis 1000 mg über 3 Tage). In den ersten größeren multizentrischen AAV-Studien wurden die GC eher langsam auf eine Dosis um 15</p>

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V

Indikation gemäß Beratungsantrag

Add-on-Therapie für Patienten ab 6 Jahren mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

mg nach 3 Monaten reduziert (25, 26). In diesen Kohorten stellten dann aber auch Infektionen die häufigste Todesursache in den ersten 12 Monaten der Behandlung dar (27), was sicherlich auch wesentlich durch die hohen GC-Dosierungen bedingt sein dürfte. EULAR und DGRh empfehlen daher heute Zieldosierungen im Bereich der Cushing-Schwellendosis nach 3 Monaten.

CYC: Die Empfehlungen zum Einsatz von CYC als first-Line add-on-Therapie bei der EGPA mit schlechter Prognose leiten sich aus prospektiven Studien der französischen Vaskulitistudiengruppe ab (28-30). In einer prospektiven multizentrischen Studie führte die Gabe von 12 CYC Pulsen zu signifikant weniger Rezidiven als die Gabe von 6 Pulsen (28). Head-to-Head-Studien von CYC im Vergleich zu einer GC-Monotherapie oder anderen add-on-Therapie liegen für die EGPA mit schlechter Prognose nicht vor. Gemäß den Empfehlungen von EULAR/ERA, DGRh und BSR wird CYC in Europa als intravenöse Pulstherapie nach dem CYCLOPS-Protokoll verabreicht, da diese im Vergleich zur vergleichbar wirksamen oralen Dauertherapie eine 50 % geringere kumulative CYC-Dosis benötigt (31), was im Hinblick auf potentielle CYC-induzierte Langzeitschäden vorteilhaft erscheint. Um das Risiko von Langzeitschäden zu begrenzen sollte die kumulative CYC-Dosis möglichst niedrig gehalten werden. Eine valide Datenbasis zur Empfehlung einer maximalen kumulativen Dosis existiert nicht. BSR und CANVAS nennen eine Höchstmenge von 25 g CYC kumulativ die nicht überschritten werden sollte (10, 11). Zur Induktionstherapie mit Rituximab ist in Deutschland das sogenannte „Lymphomschema“ (375 mg/m² Woche 0,1,2,3) zugelassen.

Alternativtherapien: Während zur Therapie der MPA und EGPA auch Rituximab (RTX) zugelassen ist, liegen Ergebnisse aus prospektiven kontrollierten Studien zur Therapie der EGPA mit RTX noch nicht vor. Daten aus retrospektiven Kohortenstudien bzw. Fallserien zeigen jedoch Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit von RTX auch bei der EGPA, insbesondere bei MPO-ANCA-positiven Patienten (32, 33). Eine Add-on-Therapie mit Plasmapheresen zeigten in einer prospektiven Therapiestudie bei Patienten mit EGPA oder PAN und ungünstigen Prognosefaktoren keinen Vorteil im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit CYC und GC (30).

Add-On-Therapie zur Remissionsinduktion bei Patienten ohne Organ- oder Lebensbedrohliche Manifestationen

Bei EGPA-Patienten ohne Organ- oder Lebensbedrohliche Manifestationen kann in der Regel durch eine Gabe mittel- hochdosierter Glukokortikoide eine Remission induziert werden. Allerdings kommt es nach Reduktion der Glukokortikoiddosis im Verlauf der Erkrankung gehäuft zu Rezidiven (29, 34, 35). Die deutsche S1-Leitlinie empfiehlt daher basierend auf Ergebnissen von Kohortenstudien (35, 36), daß bei der EGPA bei fehlender gravierender Organbeteiligung und unzureichendem Ansprechen auf eine alleinige GC Therapie zusätzlich Azathioprin oder **Methotrexat** zur Remissionsinduktion eingesetzt werden sollten (8). Nach Veröffentlichung der S1-Leitlinie publizierte Ergebnisse einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie an 55 EGPA Patienten ohne ungünstige prognostische Faktoren (FFS=0) zeigten allerdings, dass eine Therapie mit **Azathioprin** zusätzlich zu Glukokortikoiden im Vergleich zu einer Glukokortikoidmonotherapie keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko, den kumulativen Glukokortikoidbedarf und die Rate von Asthma- und Sinusitisexazerbationen hat (37). Aktuelle Studienergebnisse zeigen zudem, dass unter einer Kombinationstherapie mit Azathioprin und Glukokortikoiden innerhalb von 5 Jahren 43 % aller Patienten ein Rezidiv erleiden (38). Zum Einsatz von Methotrexat oder anderen mittelpotenten Immunsuppressiva wie Mycophenolat-Mofetil oder Leflunomid bei der EGPA liegen keine kontrollierten Studien vor. Zusammenfassend ist die Evidenz für eine add-on-Therapie bei ohne Organ- oder Lebensbedrohliche Manifestationen unklar bzw. negativ (Azathioprin).

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V

Indikation gemäß Beratungsantrag

Add-on-Therapie für Patienten ab 6 Jahren mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Add-On-Therapie zur Induktionstherapie bei refraktärer Erkrankung

Mit den aktuell empfohlenen Induktionstherapieprotokollen kann bei Patienten mit einer EGPA in der Regel nach spätestens 3 Monaten eine Remission und eine Absenkung der GC-Dosis in den Zielbereich erreicht werden. Im Falle einer anhaltenden Symptomatik unter Standardtherapie sollte daher zunächst geprüft werden, ob tatsächlich eine refraktäre Therapiesituation vorliegt. Im Konsens empfehlen daher die aktuellen Leitlinien, Patienten mit vermeintlich refraktärer Erkrankung in Vaskulitis-Expertenzentren zu behandeln um sicher zu stellen, dass nicht terminale Endorganschäden oder Therapiekomplicationen wie opportunistische Infektionen als vermeintlich refraktäre Erkrankung fehlinterpretiert werden (8, 9). Eine Standardtherapie für tatsächlich refraktäre Fälle ist nicht definiert, die Behandlung wird individuell durch das Vaskulitis-erfahrene Zentrum festgelegt. In retrospektiven Fallserien und kleinen Kohortenstudien wurde bei EGPA-Patienten mit refraktärem Verlauf oder Rezidiv durch eine add-on-Therapie mit Interferon-alpha oder Rituximab eine Remission und eine Absenkung des Glukokortikoidbedarfs berichtet (39). Unter fortgesetzter Therapie mit **Interferon-Alpha** kommt es im weiteren Verlauf häufiger zur Rezidiven (39). Zudem schränken die schlechte Verträglichkeit (39) und fehlende Zulassung den Einsatz der Substanz ein. Eine add-on-Therapie mit **Rituximab** führt bei der Mehrzahl der EGPA-Patienten mit refraktärer oder rezidivierender zu einem Rückgang der entzündlichen Aktivität, die größere Subgruppe der ANCA-negativen EGPA-Patienten scheint aber deutlich schlechter anzusprechen (32, 33). In einer retrospektiven Untersuchung mehrerer europäischer Zentren wurde bei 63 von 147 erfassten Patienten mit Rezidiv oder refraktärem Verlauf einer EGPA Rituximab als off-label-Therapie eingesetzt (40). Unter Therapie mit Rituximab erreichten 40 % der Patienten eine Remission und 24 % eine Teilremission. Bei weiteren 24 % zeigte sich kein Therapieansprechen, 3 % brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (40).

Mepolizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-5 (IL-5), der seit dem Jahr 2017 in einer dosis von 100 mg alle 4 Wochen s.c. zur Therapie des eosinophilen Asthma bronchiale zugelassenen ist. Die Wirksamkeit von Mepolizumab bei Patienten mit rezidivierender EGPA und erhöhtem GC-Bedarf wurde in 2 offenen einarmigen Pilotstudien und einer multizentrischen Phase-III-Studie untersucht (6, 41). In die randomisierte doppel-blinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie wurden 126 Patienten mit Rezidiv oder refraktärem Verlauf einer EGPA (Diagnose nach den o.g. MIRRA-Kriterien) mit einer Krankheitsdauer von mindestens 6 Monaten und einer Prednisolondosis zwischen 7.5 und 50 mg pro Tag eingeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert: Fortsetzung der Standardtherapie oder Standardtherapie + Mepolizumab einer im Vergleich zur Asthmatherapie 3-fach höheren Dosis von 300 mg alle 4 Wochen s.c.. Die Prednisolondosis blieb 4 Wochen stabil und wurde dann sofern möglich reduziert. Co-primäre Endpunkte waren die Zahl der Wochen in Remission unter einer auf 4 mg reduzierten Prednisolondosis und der Anteil der Patienten in Remission in Woche 36 und 48. Die beiden co-primären Endpunkte der Studie wurden erreicht. Nur 3 % der Patienten im Placebo-Arm im Vergleich zu 28 % der Patienten im Mepolizumab-Arm erreichten eine für mindestens 24 Wochen stabile Remission (Odds Ratio 5.91; 95 % Konfidenzintervall 2.68-13.03; P>0.001). Zudem waren im Mepolizumab-Arm mehr Patienten in Woche 36 und 48 in Remission als im Placebo-Arm (32 % vs. 3 %; P<0.001). Der Unterschied blieb auch bei Anwendung der weniger stringenten EULAR-Remissionskriterien (BVAS=0, Prednisolon ≤ 7.5 mg statt 4 mg) bestehen (32 % vs. 9 %). Die Rezidivrate pro Jahr war mit 2.27 im Placebo-Arm doppelt so hoch wie im Mepolizumab-Arm (P<0.001). Auch die Rate schwere Rezidive war im Mepolizumab-Arm um 44 % reduziert (0.12 vs. 0.21). Vaskulitisrezidive traten bei unter Placebo (65 %

Kontakt

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V

Indikation gemäß Beratungsantrag

Add-on-Therapie für Patienten ab 6 Jahren mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

häufiger auf als unter Mepolizumab (43 %). Reine Vaskulitisrezidive traten aber seltener als reine Asthma- oder Sinusitis-Rezidive oder kombinierte Rezidive auf. Die durchschnittliche GC-Dosis lag in den letzten 4 Wochen der Studie im Mepolizumab-Arm signifikant unter der im Placebo-Arm (Odds-Ratio 0.2, $P < 0.001$). Die mittlere Höhe der GC-Dosis während der gesamten Studie lag bei 9.5 mg im Mepolizumab-Arm und 13.5 mg im Placebo-Arm. Eine Zulassung von Mepolizumab zur Therapie der EGPA liegt in Deutschland nicht vor. Eine aktuelle retrospektive Befragung mehrerer europäischer Zentren ergab, dass bei 51 von 147 erfassten Patienten mit Rezidiv oder refraktärem Verlauf einer EGPA Mepolizumab als off-label-Therapie eingesetzt wurde (40). Die Remissionsraten nach 12 Monaten lagen bei 76 bzw. 82 % für die Dosierungen zu 100 mg bzw. 300 pro Monat.

Remissionserhaltende Therapie

Die Leitlinien der EULAR, DGRh, BSR und CANVAS empfehlen einheitlich, daß nach Erreichen einer Remission (Fehlen einer entzündlichen Aktivität der AAV) (14) und Erreichen einer GC-Dosis von 7.5-10 mg pro Tag eine mittelpotente immunsuppressive Therapie zur Remissionserhaltung über mindestens 18 bis 24 Monate durchgeführt werden sollte. Ergebnisse einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie an 55 EGPA Patienten ohne ungünstige prognostische Faktoren (FFS=0) zeigten, dass eine Therapie mit Azathioprin zusätzlich zu Glukokortikoiden im Vergleich zu einer Glukokortikoidmonotherapie keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko, den kumulativen Glukokortikoidbedarf und die Rate von Asthma- und Sinusitisexazerbationen hat (37). Zu anderen Immunsuppressiva oder Biologika liegen keine Ergebnisse aus prospektiven Placebo-kontrollierten Studien zu einer add-on-Erhaltungstherapie vor.

2. Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die EGPA ist mit einer Inzidenz von ca. 1 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner / Jahr eine sehr seltene Erkrankung (7). Valide Zahlen zur Versorgungspraxis der EGPA in Deutschland liegen derzeit noch nicht vor. Ende 2019 wurde ein multizentrisches Register (GEVAS) für Patienten mit Vaskulitiden im deutschsprachigen Raum ins Leben gerufen. Im GEVAS-Register werden u.a. Versorgungsdaten von systemischen Vaskulitiden (inkl. der GPA und GPA) prospektiv erhoben und analysiert. Derzeit rekrutieren 7 Zentren (Lübeck, Dresden, Hamburg-Struenseehaus, Tübingen, Kirchheim-Teck, Mainz, Heidelberg) aktiv in das Register, der Einschluss weiterer Zentren ist in Vorbereitung. Erste Ergebnisse werden in 2021 erwartet.

3. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von für Patienten ab 6 Jahren mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Im Kindes- und Jugendalter sind ANCA-assoziierte Vaskulitiden eine Rarität. Die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist mit einer Prävalenz von 0,4/Mio {Hirano, 2019 #8} die seltenste Unterform der AAV in dieser Altersgruppe. Diagnostik und Therapieplanung erfordern Erfahrung, die nur in

Kontaktdaten
<u>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):</u> <u>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)</u> <u>Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)</u> <u>Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V</u>
Indikation gemäß Beratungsantrag
Add-on-Therapie für Patienten ab 6 Jahren mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)
einigen kinderrheumatologischen Zentren vorliegt. Die Diagnose einer kindlichen EGPA (cEGPA) erfolgt nach den Kriterien der EULAR/PRINTO/PRES (European League Against Rheumatism, Pediatric Rheumatology International Trial Organisation, Pediatric Rheumatology European Society {Ozen, 2010 #72}). Kindliche Manifestationen einer AAV unterscheiden sich von denen adulter AAVs in einigen Merkmalen deutlich {Iudici, 2018 #16}. Die cEGPA zeigt typischerweise ein relativ langes Prodromalstadium mit Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis und nasaler Polyposis. Akut manifestiert sich die Erkrankung dann mit der typischen Eosinophilie im Blutbild, pulmonalen Infiltraten und Zeichen einer systemischen Vaskulitis. Die cEGPA hat vor allem kutane, neurologische, kardiale und gastrointestinale extrapulmonale Manifestationen. Die Nieren sind bei der cEGPA extrem selten miteinbezogen {Fina, 2018 #386;Gendelman, 2013 #417;Zwerina, 2009 #453}. Ein möglicher Zusammenhang des Auftretens einer cEGPA mit der Verwendung von Antileukotrien-Medikamenten ist nicht abschließend geklärt {Calapai, 2014 #404;Scadding, 2010 #436}
Zur Aktivitätsmessung wird der Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS) {Morishita, 2012 #121} mit einem Umfang von 0-63 Punkten (online Version mit Anleitung zur Anwendung unter http://www.mypan.org.uk/PVAS%20for%20MYPAN%20training%20presentation.pdf) empfohlen. Der PVAS umfasst 9 Organsysteme, erhoben werden müssen hierzu neben anamnestischen und klinischen Parametern auch der Gewichtsverlauf, Temperatur, RR und Pulse an allen 4 Extremitäten, Nierenfunktionsparameter, Urin- und Stuhldiagnostik, die Miteinbeziehung der Fachbereiche Augen, HNO, Pulmonologie, ggf. Neurologie, Bildgebung Lunge, Herz, ggf. HNO und ggf. die Durchführung einer Lungenbiopsie.
Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter stehen keine Daten aus hochwertigen randomisierten und kontrollierten Therapiestudien zur Verfügung {Lee, 2019 #7}. Die Therapiestrategien orientieren sich daher an denen des Erwachsenenalters. So erfolgt zunächst eine intensive Induktionstherapie mit nachfolgender Erhaltungstherapie. Die Therapie findet daher nahezu ausschließlich als individuelle „ off-label “ Therapie statt. Bei der Therapiewahl sind das Alter, der Entwicklungsstand und das Geschlecht des Patienten, die Therapiephase (Induktionstherapie vs. Erhaltungstherapie), die Krankheitsschwere (Lebens-/organbedrohlich vs. nicht Lebens-/organbedrohlich), der Therapieverlauf (Rezidive, Komplikationen der Therapie, Langzeitschäden) und Komorbiditäten (als Kontraindikation für bestimmte Therapieverfahren) zu berücksichtigen. Mit Ausnahme von Glucocorticoiden ist kein Medikament für die Therapie einer cEGPA im Kindesalter zugelassen. Glucocorticoide werden als Langzeittherapie bei nichtbedrohlichen Verläufen systemisch und inhalativ eingesetzt {Lee, 2019 #7;Yano, 2015 #406}. CYC wird in der Induktionstherapie der cEGPA bei schweren Verläufen empfohlen {Jariwala, 2020 #3}. Azathioprin (AZA) kann die Induktion einer Remission durch CYC additiv unterstützen (42). Hierzu liegen jedoch keine Daten bei Kindern vor. Die Rolle von Rituximab (RTX) in der Induktionstherapie bei der cEGPA ist unzureichend untersucht (43). In der Erhaltungstherapie wird der Einsatz von AZA favorisiert (44), obwohl hierfür keine evidentbasierten Studien vorliegen. Der erfolgreiche Einsatz von Mepolizumab wurde bislang bei der cEGPA nur in Einzelfällen berichtet (45, 46). Eine S1-Leitlinie zur Therapie kindlicher Vaskulitiden steht kurz vor der Einreichung bei der AWMF (Brunner J. et al., Manuskript in Vorbereitung). Zur Einschätzung der Krankheitsfolgen wird der Paediatric Vasculitis Damage index (PVDI) empfohlen (47).
Die zur Diagnostik und Therapie einer cEGPA notwendige interdisziplinäre Betreuungsstruktur unter Koordination eines Kinderrheumatologen ist bislang nur an wenigen Zentren möglich. Die Seltenheit der Erkrankung macht Zulassungsstudien in dieser Altersgruppe praktisch unmöglich. Die Übernahme extrapolierte Therapiestrategien aus dem Erwachsenenalter sollte jedoch in Registerstrukturen

Kontaktdaten
<u>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):</u> <u>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)</u> <u>Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)</u> <u>Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V</u>
Indikation gemäß Beratungsantrag
Add-on-Therapie für Patienten ab 6 Jahren mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)
dokumentiert werden. Die strukturierte Transition der jungen Erwachsenen in Richtung Erwachsenenrheumatologie ist bei dieser lebenslangem Erkrankung besonders wichtig.

Quellen

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
2. Lyons PA, Peters JE, Alberici F, Liley J, Coulson RMR, Astle W, Baldini C, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun* 2019;10:5120.
3. Csernok E, Hellmich B. ANCA Diagnostik bei Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2020;DOI: 10.1007/s00393-00020-00805-00393.
4. Csernok E, Hellmich B. Usefulness of vasculitis biomarkers in the era of the personalized medicine. *Autoimmun Rev* 2020;19:102514.
5. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-1100.
6. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Houry P, Klion A, Langford CA, Merkel PA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921-1932.
7. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:882-889.
8. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, Kotter I, et al. S 1 Leitlinie zur Diagnose und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2017;76:77-104.
9. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016.
10. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, Luqmani R, et al. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:2306-2309. doi: 2310.1093/rheumatology/ket2445. Epub 2014 Apr 2311.
11. McGeoch L, Twilt M, Famosca L, Bakowsky V, Barra L, Benseler SM, Cabral DA, et al. CanVasc Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitides. *J Rheumatol* 2016;43:97-120.
12. Hellmich B. Aktuelle Leitlinien zu ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Gemeinsamkeiten und Unterschiede. *Z Rheumatol* 2017;76:133-142.
13. Hellmich B. ANCA-assoziierte Vaskulitiden : State of the art. *Z Rheumatol* 2019;78:518-528.
14. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, Jayne D, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:605-617.
15. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1827-1832. Epub 2008 Dec 1823.
16. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarousse B, Lortholary O, Thibult N, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1996;75:17-28.
17. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:19-27.

18. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, Maurier F, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65:270-281.
19. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
20. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, Maurier F, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65:270-281. doi: 210.1002/art.37721.
21. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lohte F, Jarrousse B, Casuss P. Churg-Strauss Syndrome: Clinical Study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999;78:26-37.
22. Guillevin L, Lhote F, Cohen F, Jarrousse B, Lortholary O, G n re u T, Leon A, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1638-1645.
23. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-232.
24. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:670-680.
25. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2180-2188. Epub 2007 Jun 2120.
26. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Cohen Tervaert JW, Dadoniene J, Ekstrand A, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
27. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, Hognlund P, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488-494.
28. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Ar ne JP, Mouthon L, Le Guern V, André MH, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:686-693.
29. Samson M, Pu chal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, Pagnoux C, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 2013;43:60-69.
30. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, G n re u T, Léon A, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1638-1645.
31. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hognlund P, Westman K, Flossmann O, Tesar V, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:955-960. doi: 910.1136/annrheumdis-2011-200477. Epub 202011 Nov 200429.
32. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, Smith R, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis* 2014;2:2014-206095.
33. Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, Smith R, Jayne D. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open* 2019;5:e000905.
34. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, Matthis C, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1011-1017.
35. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Lauque D, Puechal X, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:586-594.
36. Metzler C, Hellmich B, Gause A, Gross WL, de Groot K. Churg Strauss syndrome--successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S52-61.
37. Puechal X, Pagnoux C, Baron G, Quemeneur T, Neel A, Agard C, Lifermann F, et al. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis

(Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017.

38. Puechal X, Pagnoux C, Baron G, Lifermann F, Geffray L, Quemeneur T, Saraux JL, et al. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:2107-2116.

39. Metzler C, Schnabel A, Gross WL, Hellmich B. A phase II study of interferon-alpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S35-40.

40. Canzian A, Venhoff N, Urban ML, Sartorelli S, Ruppert AM, Groh M, Girszyn N, et al. Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: data from a European Collaborative Study. *Arthritis Rheumatol* 2020.

41. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2011;155:341-343.

42. Lee JJY, Alsaleem A, Chiang GPK, Limenis E, Sontichai W, Yeung RSM, Akikusa J, et al. Hallmark trials in ANCA-associated vasculitis (AAV) for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17:31.

43. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, Gruhn B, Kranz AB, Lehmann H, Kleinert D, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol* 2011;30:87-97.

44. Gendelman S, Zeff A, Spalding SJ. Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): a contemporary single-center cohort. *J Rheumatol* 2013;40:929-935.

45. Nara M, Saito M, Abe F, Komatsuda A, Wakui H, Takahashi N. A Pediatric Case of Relapsing Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Successfully Treated with Mepolizumab. *Intern Med* 2019;58:3583-3587.

46. Vultaggio A, Nencini F, Bormioli S, Vivarelli E, Dies L, Rossi O, Parronchi P, et al. Low-Dose Mepolizumab Effectiveness in Patients Suffering From Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2020;12:885-893.

47. Morishita KA, Moorthy LN, Lubieniecka JM, Twilt M, Yeung RSM, Toth MB, Shenoi S, et al. Early Outcomes in Children With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1470-1479.