



**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**

Vorgang: 2023-B-327 Benralizumab

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

Benralizumab

[Zur Behandlung der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

Nutzenbewertung nach §35a SGB V: Mepolizumab, Beschluss vom 19. Mai 2022

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Benralizumab	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Fasenra ist angezeigt als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.
Mepolizumab R03DX09 Nucala	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).
Dapson D10AX05 Dapson-Fatol®	Einzelbefunde über positive Behandlungsergebnisse liegen vor bei Vaskulitiden und bei Arteriitis temporalis, wenn Kortikoide allein nicht ausreichend wirksam sind.
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.</p> <p>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>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Gefäßerkrankungen</u> Hypertonie, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, <i>Vaskulitis</i> (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie).</p>
Prednisolon H02AB06 Generisch i.v.	<p>[...] <u>Rheumatologie</u> – 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>
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> –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> 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> Hypertonie, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, <i>Vaskulitis</i> (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie)</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 [...]

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-327 (Benralizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 19. Dezember 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Referenzen.....	19

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

als Add-on-Behandlung für erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.11.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 266 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

keine

3.2 Systematische Reviews

Springer JM et al., 2021 [5].

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Test Accuracy and Benefits and Harms of Common Treatments

Fragestellung

compare the benefits and harms of different treatment options for patients with EGPA

Methodik

Population:

- Adult patients (18 years of age or older) presenting to inpatient or outpatient settings with suspected or confirmed EGPA

Intervention/Komparator:

- Jegliche Behandlungsoption

Endpunkte:

- Disease-free survival, OS, Remission, Relapse, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2019, Ovid Medline, PubMed, Embase, Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB
- Newcastle-Ottawa-Scale für nicht-randomisierte Studien
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Insgesamt 190 Publikationen berücksichtigt, hier nur kontrollierte Studien dargestellt

Charakteristika der Population/Studien:

- K.A.

Qualität der Studien:

- Je 1 RCT mit hohem und niedrigem RoB

Studienergebnisse:

- Rituximab vs. Cyclophosphamid:
 - Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (1 retrospektive vergleichende Studie)

- Azathioprine + Glukokortikoide vs. Glukokortikoide alleine:
 - Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (1 RCT)
- Glukokortikoide 6 Injektionen iv plus vs. Glukokortikoide plus Cyclophosphamid 12 Injektionen iv:
 - Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, Remission jeweils 90%, ca. 80% relapse im Lauf des Follow-up (1 RCT)
- Prednisolon plus Mepolizumab vs. Prednisolon plus Placebo:
 - Remission nach 48 Wochen: OR 16,74 (95%-CI 3,61;77,56), $p < 0,001$ zugunsten Mepolizumab (1 RCT)

Anmerkung/Fazit der Autoren

There are few randomized controlled treatment trials in EGPA, and when available, many have a limited number of patients with EGPA, with the primary outcomes typically derived from a mixed population that includes other forms of systemic necrotizing vasculitis leading to uncertain conclusions due to very low certainty in the effect estimates. Treatment of patients with good prognostic scores (ie, FFS = 0) with glucocorticoid monotherapy initially is associated with a high survival rate, but relapses, many of which are major, are common. The addition of AZA or MTX has not demonstrated clear benefit; however, the limited number of patients and lack of comparative trials limit the quality of the evidence. In those with active severe disease (FFS ≥ 1), CYC is effective at induction of remission; however, relapse rates remain high after discontinuation of CYC, strengthening support for the use of maintenance therapies after CYC induction.

(...) Mepolizumab has been shown to be effective as an induction agent in relapsing or refractory disease; however, the randomized trial in which this agent was examined included a small number of ANCA-positive patients, and patients with severe manifestations, including cardiac involvement, were excluded leading to very low certainty in the effect estimates.

Kommentare zum Review

RoB nur für 2 von 3 RCTs dokumentiert

3.3 Leitlinien

Chung SA et al., 2021 [1].

American College of Rheumatology and the Vasculitis Foundation.

2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations and expert guidance for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis (AAV), including granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium besteht;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert ist.

Recherche/Suchzeitraum:

- OVID Medline, PubMed, Embase, and the Cochrane Library (including Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); and Health Technology Assessments (HTA)) were searched from the beginning of each database through June 21, 2018; updated searches were conducted from this date to July 1, 2019 for all topics, and a final targeted GPA search on July 14, 2020.

LoE

- Cochrane risk of bias tool for randomized trials and a modified New-Castle Ottawa scale for observational studies.

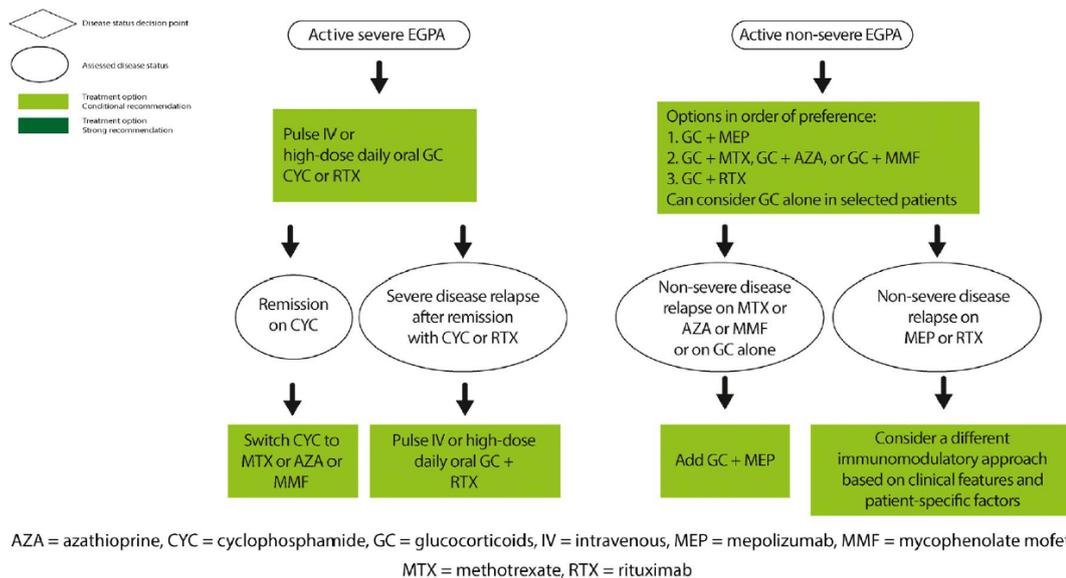
GoR

- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology to rate the quality of evidence and develop recommendations
- A recommendation could be either in favor of or against the proposed intervention and either strong or conditional. According to GRADE, a recommendation is categorized as strong if the panel is very confident that the benefits of an intervention clearly outweigh the harms (or vice versa); a conditional recommendation denotes uncertainty regarding the balance of benefits and harms, such as when the evidence quality is low or very low, or when the decision is sensitive to individual patient preferences, or when costs are expected to impact the decision. Thus, conditional recommendations refer to decisions in which incorporation of patient preferences is a particularly essential element of decision making.

- Consensus Building: A recommendation required $\geq 70\%$ consensus among the Voting Panel.

Recommendations and ungraded position statements for EGPA

Key recommendations for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)



Treatment of disease relapse

Recommendation: For patients with EGPA who have experienced relapse with severe disease manifestations after prior successful remission induction with cyclophosphamide, we conditionally recommend treatment with rituximab over cyclophosphamide for remission re-induction.
(LoE: Very low)

Rituximab is favored based on the general desire to avoid re-treatment with cyclophosphamide if possible and on the findings of an observational study of rituximab in relapsing or refractory EGPA (50). Cyclophosphamide may be considered in instances of recurrent cardiac involvement, since cardiac involvement is an independent predictor of death and is associated with ANCA-negative disease, as discussed in the ungraded position statement about remission induction in active, severe disease.

Recommendation: For patients with EGPA who have experienced relapse with severe disease manifestations after prior successful remission induction with rituximab, we conditionally recommend treatment with rituximab over switching to cyclophosphamide for remission re-induction.
(LoE: Very low)

Re-induction of remission with rituximab is favored over cyclophosphamide treatment to minimize toxicity. However, the duration of remission prior to the onset of relapse should be examined. Cyclophosphamide should be considered if a severe relapse occurred quickly

after rituximab treatment, or if cardiac involvement is present (see ungraded position statement and recommendation on this topic).

Recommendation: For patients with EGPA who have experienced relapse with nonsevere disease manifestations (asthma and/or sinonasal disease) while receiving methotrexate, azathioprine, or mycophenolate mofetil, we conditionally recommend adding mepolizumab over switching to another agent.

(LoE: Very low)

For patients with EGPA with active asthma, inhaled therapies should be maximized prior to increasing systemic immunosuppressive therapy. Although no direct comparative data are available, mepolizumab was found to be efficacious in a randomized trial in patients specifically described in this recommendation: those with relapsing nonsevere EGPA who are receiving immunosuppressive therapy (45). It has also been independently proven to be effective in eosinophilic asthma (51). Based on this evidence, mepolizumab is recommended to treat nonsevere relapsing disease in patients receiving methotrexate, azathioprine, or mycophenolate mofetil rather than switching to an alternative agent of that group.

Recommendation: For patients with EGPA who have experienced relapse with nonsevere disease manifestations (asthma and/or sinonasal disease) while receiving low-dose glucocorticoids and no other therapy, we conditionally recommend adding mepolizumab over adding methotrexate, azathioprine, or mycophenolate mofetil.

(LoE: Very low)

Similar to the discussion about the above recommendation, use of inhaled agents should be optimized in patients experiencing disease relapse with asthma and/or sinonasal disease. For patients with nonsevere relapsing EGPA who are receiving glucocorticoid monotherapy, starting mepolizumab would be preferred over adding methotrexate, azathioprine, or mycophenolate mofetil, given the treatment's proven efficacy in this population in a randomized trial (45).

Recommendation: For patients with EGPA and high serum IgE levels who have experienced relapse with nonsevere disease manifestations (asthma and/or sinonasal disease) while receiving methotrexate, azathioprine, or mycophenolate mofetil, we conditionally recommend adding mepolizumab over adding omalizumab.

(LoE: Very low)

The published evidence on omalizumab, an anti-IgE antibody, in EGPA has been limited. Therefore, even for a patient with high serum IgE levels, mepolizumab is the preferred choice based on evidence from the randomized controlled trial (45).

Other considerations

Recommendation: For patients with EGPA who are receiving cyclophosphamide or rituximab, we conditionally recommend prescribing medications for prophylaxis to prevent *P jirovecii* pneumonia.

(LoE: Low)

Prophylaxis to prevent *P jirovecii* pneumonia is discussed above in the GPA/MPA recommendations. The same considerations regarding prophylaxis to prevent this condition in patients with GPA/MPA apply to those with EGPA.

Referenzen aus Leitlinien

45. 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.

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. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198–207.

Emmi G et al., 2023 [2].

Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Zielsetzung/Fragestellung

Here, we present comprehensive, evidence-based, cross-discipline guidelines for the diagnosis and management of EGPA, in order to contribute to the harmonization of patient care, improve quality of care and provide reliable instruments for patient education.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

“This guideline follows the RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) Statement for Practice Guidelines”

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: nein;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: keine externe Begutachtung;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- September 2021, Pubmed, Embase, Cochrane Library

LoE

- Gemäß Oxford Center for Evidence-Based Medicine

GoR

TABLE 2 Category definitions for therapeutic apheresis

Category	Description
I	Disorders for which apheresis is accepted as first-line therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
II	Disorders for which apheresis is accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
III	Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision-making should be individualized.
IV	Disorders in which published evidence demonstrates or suggests apheresis to be ineffective or harmful. IRB/Ethics Committee approval is desirable if apheresis treatment is undertaken in these circumstances.

Abbreviation: IRB, Institutional Review Board.

TABLE 3 Grading recommendations, strength and quality of evidence

Recommendation	Description	Methodological quality of supporting evidence	Implications
Grade 1A	Strong recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1B	Strong recommendation, moderate quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1C	Strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher-quality evidence becomes available
Grade 2A	Weak recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2B	Weak recommendation, moderate-quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2C	Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

Abbreviation: RCT, randomized controlled trial.

Source: Adopted from References 1 and 2.

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen mittels Delphi-Verfahren und 10-Punkteskala abgestimmt

Empfehlungen

Statement	Level of evidence ^a	Grade of recommendation ^b	Level of agreement, mean (SD)
1. The diagnosis of EGPA should be considered in patients with asthma, chronic rhinosinusitis and eosinophilia who develop end-organ involvement, particularly peripheral neuropathy, lung infiltrates, cardiomyopathy or other complications (for example, skin, gastrointestinal or kidney involvement).	2b	B	9.9 (0.4)
2. There are no diagnostic criteria for EGPA. Classification criteria (including the 1990 ACR criteria and 2022 ACR-EULAR criteria) have established sensitivity and specificity, but should not be used as diagnostic criteria, as they were not developed for this purpose. Additional criteria (such as those used in the MIRRA trial) are based on expert opinion and require validation. A diagnosis of EGPA should be based on highly suggestive clinical features, objective evidence of vasculitis (for example, from histology), and ANCA.	2b	B	9.2 (1.4)
3. The diagnostic evaluation of patients with suspected EGPA should always be multidisciplinary; it should rule out other eosinophilic and vasculitic disorders and investigate the main disease complications, particularly heart, respiratory, skin, renal and nervous system involvement, along with ANCA and eosinophilia. Biopsy is recommended when feasible, but is not essential to make the diagnosis of EGPA.	3b	C	9.5 (0.9)
4. ANCA testing should be performed in all patients with suspected EGPA. ANCA are detectable in 30–40% of patients with EGPA, most of whom test positive for MPO-ANCA. MPO-ANCA-positive patients frequently show features of vasculitis, such as glomerulonephritis, neuropathy and purpura, whereas ANCA-negative patients more frequently manifest cardiomyopathy and lung involvement.	2a	B	9.7 (0.7)
5. EGPA remission is defined as the absence of clinical signs or symptoms attributable to active disease, including asthma and ENT manifestations. The daily dose of glucocorticoids should also be considered for the definition of remission, and a maximum daily dose of 7.5 mg of prednisone can be chosen as the cut-off.	5	D	8.9 (1.2)
6. Remission-induction treatment should be tailored on the basis of clinical manifestations with prognostic relevance. Organ-threatening manifestations included in the Five-Factor Score (renal insufficiency, proteinuria, cardiomyopathy, gastrointestinal tract and central nervous system involvement) as well as peripheral neuropathy and other rare manifestations (for example, alveolar haemorrhage) should be considered when choosing remission-induction strategies.	2b	B	9.5 (0.9)
7. For remission induction in patients with new-onset, active EGPA, glucocorticoids should be administered as initial therapy. In patients with severe disease (unfavourable prognostic factors discussed in Statement 6) cyclophosphamide or, as an alternative, rituximab, should be added. In patients with non-severe disease, glucocorticoids alone should be used.	2b	B	8.4 (1.6)
8. For remission maintenance, in patients with severe EGPA, we recommend using rituximab, mepolizumab or traditional DMARDs in combination with glucocorticoids. In patients with non-severe EGPA, we suggest glucocorticoids, alone or in combination with mepolizumab. Glucocorticoids should be tapered to the minimum effective dosage to reduce toxicity.	2b	B	8.2 (1.8)
9. EGPA relapse is defined as the recurrence of clinical signs or symptoms attributable to active disease following a period of remission. The need for an increase in the glucocorticoid dosage or the initiation of or an increase in an immunosuppressant should also be considered as a relapse. The relapse or new onset of systemic vasculitis (systemic relapse) should be differentiated from the isolated exacerbation of asthma and ENT manifestations (respiratory relapse).	5	D	9.4 (1.0)
10. Relapses should be treated according to type (systemic versus respiratory) and severity. For severe systemic relapses, we recommend using rituximab or cyclophosphamide with glucocorticoids. For non-severe systemic and respiratory relapses, we recommend increasing the dose of glucocorticoids and/or adding mepolizumab.	2b	C	8.9 (1.5)
11. Refractory EGPA is defined as unchanged or increased disease activity after 4 weeks of appropriate remission-induction therapy. The persistence or worsening of systemic manifestations should be distinguished from that of respiratory manifestations.	5	D	9.1 (1.0)
12. The IL-5 inhibitor mepolizumab in combination with glucocorticoids is recommended to induce remission in patients with relapsing-refractory EGPA without organ- or life-threatening manifestations. Mepolizumab can also be used for remission maintenance, particularly in patients requiring a daily prednisone dose ≥ 7.5 mg for the control of their respiratory manifestations.	2b	B	9.3 (1.4)
13. In patients with EGPA who have active asthma or ENT involvement, topical and/or inhaled therapy must be optimized. The approach to the management of these disease manifestations must involve specialists such as pulmonologists and otolaryngologists.	5	D	9.8 (1.0)
14. Treatment decisions should be modified as necessary in special populations of patients such as children, elderly patients, women of child-bearing age and those with comorbidities. There is still no evidence that different phenotypes (such as ANCA-positive versus ANCA-negative) necessitate different approaches.	5	D	9.7 (0.7)
15. Although some laboratory parameters (for example, eosinophil count or ANCA) are commonly monitored, there are no reliable biomarkers to measure disease activity in EGPA. Disease activity should therefore be assessed on follow-up only using validated clinical tools.	5	D	9.4 (1.1)
16. Routine monitoring of EGPA-related manifestations, with particular reference to lung function, cardiovascular events and neurological complications, is recommended. Long-term monitoring of comorbidities (such as cancer, infections and osteoporosis) is also recommended.	2b	B	9.7 (0.6)

^aLevel of evidence was graded according to the grading system from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine²⁹ and based on the design and validity of the available studies, on a scale from 1a (systematic reviews of randomized controlled trials) to 5 (expert opinion). ^bGrading was based on the total body of evidence using a letter scale from A (highest; consistent level 1 studies) to D (lowest; level 5 evidence or very inconsistent or inconclusive studies of any level). ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; ENT, ear–nose–throat; MPO, myeloperoxidase.

Hintergrund

Statement 10:

The treatment of relapses depends primarily on their type (systemic versus respiratory relapses) and severity (severe versus non-severe, for systemic relapses), but should also take into account previous treatments and the burden of chronic damage. For severe systemic relapses, rituximab or cyclophosphamide can be considered the main remission-induction agents. Rituximab can be preferred over cyclophosphamide, especially when re-treatment with cyclophosphamide is to be avoided, as in patients who previously achieved remission on rituximab or failed to respond to cyclophosphamide. Cyclophosphamide can be considered in recurrent and severe cardiac disease,

in other severe or life-threatening complications and/or in patients who previously failed to respond to rituximab. These recommendations are essentially based on the results of observational studies^{25,26,70,77}, as none of the published trials enrolled patients with severely relapsing disease.

For patients with non-severe systemic relapses, several options are available, and must be chosen on a patient-by-patient basis. Some minor relapses can be managed with optimization of glucocorticoid therapy; mepolizumab can also be used in addition to glucocorticoids to treat minor relapses. For respiratory relapses, a stepwise approach should be followed.

25. Emmi, G. et al. Scheduled rituximab maintenance reduces relapse rate in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.* 77, 952–954 (2018).

26. Mohammad, A. J. et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann. Rheum. Dis.* 75, 396–401 (2016).

70. Casal Moura, M. et al. Asthma control in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis treated with rituximab. *Clin. Rheumatol.* 39, 1581–1590 (2020).

77. Maritati, F. et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: a randomised trial. *PLoS ONE* 12, e0185880 (2017).

Statement 12:

IL-5 is a key cytokine for eosinophil maturation, differentiation and survival. In the past decade, interest around the use of therapies targeting IL-5 or IL-5 receptor in EGPA has been growing. Among them, the monoclonal antibody mepolizumab was tested in observational studies^{85–87} and subsequently in the phase III MIRRA RCT²⁰, which included 136 patients with relapsing or refractory EGPA and without life- or organ-threatening manifestations. The results of this trial indicate that mepolizumab (300 mg every 4 weeks) is effective at inducing and maintaining remission, while improving lung function and allowing glucocorticoid sparing⁸⁸.

However, cohort studies have shown that a lower mepolizumab dosage (100 mg every 4 weeks) is also effective for EGPA, especially for the control of respiratory manifestations^{19,73}. In the largest of these studies¹⁹, the efficacy of 100 mg every 4 weeks and 300 mg every 4 weeks was comparable, although these findings resulted from a retrospective analysis. We recommend consideration of mepolizumab for induction therapy in patients with relapsing-refractory disease without organ or life-threatening manifestations. Mepolizumab should also be considered for remission maintenance, mainly for the control of asthma and to reduce glucocorticoid exposure.

19. Bettiol, A. et al. Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a European multicenter observational study. *Arthritis Rheumatol.* 74, 295–306 (2022).

20. Wechsler, M. E. et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N. Engl. J. Med.* 376, 1921–1932 (2017).

73. Canzian, A. et al. Use of biologics to treat relapsing and/or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: data from a European collaborative study. *Arthritis Rheumatol.* 73, 498–503 (2021).

85. Kahn, J. E. et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125, 267–270 (2010).

86. Kim, S., Marigowda, G., Oren, E., Israel, E. & Wechsler, M. E. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125, 1336–1343 (2010).

87. Moosig, F., Gross, W. L., Herrmann, K., Bremer, J. P. & Hellmich, B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann. Intern. Med.* 155, 341–343 (2011).

88. Steinfeld, J. et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 143, 2170–2177 (2019).

Hellmich B et al., 2023 [3,4].

European Alliance of Associations for Rheumatology

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

Zielsetzung/Fragestellung

These recommendations address the diagnosis and treatment of adult patients with AAV and are intended to give advice to clinicians, other health professionals, pharmaceutical companies and regulatory organisations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Februar 2022, PubMed, EMBASE, Cochrane Library

LoE/GoR

- Summary of findings tables (SoF) were created. Risk of bias (RoB) in individual studies was systematically assessed at study level using the Cochrane revised tool for assessing risk of bias for RCTs (RoB2), the ROBINS-1 tool for observational studies, QUADAS II for studies on accuracy of diagnostic tests and AMSTAR II for meta-analyses. As per EULAR SOP, each article was assigned a level of evidence (LoE) according to the standards of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>)

GRADES OF RECOMMENDATION

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

Sonstige methodische Hinweise

keine

Empfehlungen

11	For induction of remission in new-onset or relapsing EGPA with organ-threatening or life-threatening manifestations, we recommend treatment with a combination of high-dose glucocorticoids and cyclophosphamide. A combination of high-dose glucocorticoids and rituximab may be considered as an alternative.	2b	B	100	9.6±0.8
12	For induction of remission in new-onset or relapsing EGPA without organ-threatening or life-threatening manifestations, we recommend treatment with glucocorticoids.	2b	B	95	9.3±0.9
13	For induction of remission in patients with relapsing or refractory EGPA without active organ-threatening or life-threatening disease, we recommend the use of mepolizumab.	1b	B	70	8.9±1.3
14	For maintenance of remission of EGPA after induction of remission for organ-threatening or life-threatening disease, treatment with either methotrexate†, azathioprine‡, mepolizumab‡ or rituximab‡ should be considered	2b†	B	85	8.8±1.5
		4‡	C		
	For maintenance of remission of relapsing EGPA after induction of remission for non-organ-threatening or life-threatening manifestations at the time of relapse, we recommend treatment with mepolizumab.*	1b*	A		

Referenzen aus Leitlinien

77 Terrier B, Pugnet G, deC, et al. Rituximab versus conventional therapeutic strategy for remission induction in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A double-blind, randomized, controlled trial [abstract]. *Arthritis & Rheumatology* 2021;73. Available: <https://acrabstracts.org/abstract/rituximab-versus-conventional-therapeutic-strategyfor-remission-induction-in-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-a-doubleblind-randomized-controlled-trial/>

78 Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921–32.

173 Puechal X, Pagnoux C, Baron G, 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.

174 Samson M, Puechal X, Devilliers H, 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.

180 Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, 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;57:686–93.

184 Puechal X, Pagnoux C, Baron G, et al. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:2107–16.

187 Steinfeld J, Bradford ES, Brown J. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:2170–7.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 27.11.2023

#	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 Nov 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Granulomatosis with Polyangiitis[mh]
2	Churg-Strauss Syndrome[mh]
3	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis[mh:noexp]
4	Systemic Vasculitis[mh:noexp]
5	(eosinophil*[tiab] OR granulomato*[tiab]) AND (polyangiiti*[tiab] OR vasculiti*[tiab])
6	Wegener*[tiab] OR Churg*[tiab] OR EGPA[tiab]
7	allergic[tiab] AND (angiiti*[tiab] OR granulomato*[tiab])
8	(ANCA[tiab] OR ANCA[tiab] OR pauci-immune[tiab]) AND vasculiti*[tiab]
9	systemic[ti] AND vasculiti*[ti]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab])

#	Suchfrage
	OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemontos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
12	(#11) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Granulomatosis with Polyangiitis[mh]
2	Churg-Strauss Syndrome[mh]
3	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis[mh:noexp]
4	Systemic Vasculitis[mh:noexp]
5	(eosinophil*[tiab] OR granulomato*[tiab]) AND (polyangiiti*[tiab] OR vasculiti*[tiab])
6	Wegener*[tiab] OR Churg*[tiab] OR EGPA[tiab]
7	allergic[tiab] AND (angiiti*[tiab] OR granulomato*[tiab])
8	(ANCA[tiab] OR ANCA[tiab] OR pauci-immune[tiab]) AND vasculiti*[tiab]
9	systemic[ti] AND vasculiti*[ti]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9

#	Suchfrage
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
12	(#11) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.11.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al.** 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73(8):1088-1105.
2. **Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al.** Evidence-based guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19(6):378-393.
3. **Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al.** EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023 [Online ahead of print].
4. **Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Tomasson G, et al.** Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 2 - treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and diagnosis and general management of AAV. *RMD Open* 2023;9(2):e003083.
5. **Springer JM, Kalot MA, Husainat NM, Byram KW, Dua AB, James KE, et al.** Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic review and meta-analysis of test accuracy and benefits and harms of common treatments. *ACR Open Rheumatol* 2021;3(2):101-110.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-327

Verfasser	
Name der Institution	Medius Kliniken gGmbH
Namen aller beteiligten Sachverständigen	Prof. Müller, LL-Beauftragter, DGf Angiologie und Gefäßmedizin (DGA) Prof. Schneider, LL-Beauftragter, DGf Rheumatologie (DGRh) Prof. Krüger, Kommissionsmitglied der AWMF-Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“, DGf Rheumatologie (DGRh) Frau Flender, Geschäftsführerin der DGf Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Datum der Erstellung	30. November 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Add-on-Behandlung für erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
1. Grundlagen
<p>1.1. Wissenschaftliche Grundlage des Behandlungsstandards: Die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist mit einer Inzidenz von ca. 1 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner / Jahr eine sehr seltene Erkrankung ¹. 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 sind derzeit lediglich Prednisolon und Mepolizumab 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.</p> <p>In der 2017 publizierten S1 Leitlinie zu <i>Diagnose und Therapie der AAV</i> sind Empfehlungen zur Therapie der EGPA enthalten ². Die Literatursuche zur S1-Leitlinie umfasste einen Zeitraum bis März 2016. Da seit 2016 neue Studienergebnisse publiziert wurden die u.a. zur Zulassung von Mepolizumab für die EGPA führten sind die Empfehlungen der S1-Leitlinie nicht mehr aktuell. Es wird daher derzeit eine Neufassung der Leitlinie erarbeitet (jetzt als S3 Leitlinie) die voraussichtlich im Jahr 2024 publiziert wird.</p>

Den aktuellen Behandlungsstandard für die EGPA gibt die im März 2023 publizierte *Empfehlungen der European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) wieder³. Die EULAR Recommendations basieren auf einer systematischen Literatursuche⁴ und einem strukturierten Konsensverfahren und entsprechen daher dem methodischen Aufwand einer S3 Leitlinie⁵.

1.2. 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 Eosinophilie⁶. Autoantikörper gegen neutrophile cytoplasmatische Antigene (ANCA) finden sich bei etwa 30 % aller Patienten und treten häufiger auf, wenn eine Glomerulonephritis vorhanden ist^{6,7}. ANCA sind die immunserologischen Marker der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der mikroskopischen Polyangiitis (MPA)^{8,9}. 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 abgegrenzt⁶.

Da eine systemische Vaskulitis nicht bei allen Patienten vor Beginn einer Therapie auftritt, kommt in aktuellen klinischen Studien eine modifizierte Definition der EGPA zur Anwendung, welche auch Patienten mit Blut- und Organ-Eosinophilie ohne Vaskulitis inkludiert. Gemäss den sog. MIRRA-Kriterien ist die EGPA wie folgt definiert¹⁰: 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 eosinophilenreiche granulomatöse Entzündung; Neuropathie; pulmonale Infiltrate; Sinusnasale Abnormalität (Sinusitis); Glomerulonephritis; alveoläre Hämorrhagie, palpable Purpura, ANCA-Positivität.

Der in der Fragestellung verwendete Begriff „**Add-On-Therapie**“ ist im Folgenden als additive immunmodulierende Therapie zusätzlich zu Glukokortikoiden definiert.

1.3. Kategorisierung und Therapie-Stratifizierung nach Krankheitsschwere: Die Behandlung der EGPA 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.

2. Therapie

2.1 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 kommt¹¹ schießt sich an die remissionsinduzierende Therapie in der Regel eine weniger aggressive immunsuppressive Therapie an (**Remissionserhaltung**, s.u.)².

2.2 Remissionsinduktion

2.2.1 Add-On-Therapie zur Remissionsinduktion bei schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit potenziell organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen:

Therapie der ersten Wahl: Die Standardtherapie zur Remissionsinduktion einer EGPA mit potenziell Organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation besteht gemäss den EULAR-Empfehlungen (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsstärke B) aus einer Kombination aus hochdosierten Glukokortikoiden (GC) und einer add-on-Gabe von Cyclophosphamid (CYC)³.

Glukokortikoide (GC): Im Rahmen der Remissionsinduktion wird die GC-Therapie in der Regel mit einer Dosis von 1 mg/kg (maximal 80 mg/Tag) begonnen^{2,12,13}. Bei kritischem Organbefall empfehlen die Leitlinien 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 mg nach 3 Monaten reduziert ^{14,15}.

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 ¹⁶⁻¹⁸. In einer prospektiven multizentrischen Studie führte die Gabe von 12 CYC-Pulsen zu signifikant weniger Rezidiven als die Gabe von 6 Pulsen ¹⁶.

Gemäß den Empfehlungen von EULAR 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 ¹⁹, was im Hinblick auf potenzielle 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 CANVASC nennen eine Höchstmenge von 25 g CYC kumulativ die nicht überschritten werden sollte ^{20, 21}.

Alternativtherapien: Publierte 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. Basierend auf den Ergebnissen einer bis dato nur als Kongressabstract publizierten randomisierten Studie (REOVAS) ²² wird in den EULAR-Empfehlungen als Alternative zu Cyclophosphamid zur Remissionsinduktion bei EGPA mit Lebens- oder Organbedrohlicher Manifestation genannt [19]. Eine Add-on-Therapie mit Plasmapherese 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 ¹⁸.

2.2.2 Add-On-Therapie zur Remissionsinduktion bei Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose ohne Organ- oder Lebensbedrohliche Manifestationen

Therapie der ersten Wahl: Die Standardtherapie zur Remissionsinduktion einer EGPA mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose ohne Organ- oder Lebensbedrohliche Manifestationen ohne potenziell Organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation besteht gemäss den EULAR-Empfehlungen von 2023 aus einer Kombination aus Glukokortikoiden und Mepolizumab (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsstärke B) ³.

Mepolizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-5 (IL-5), der seit dem Jahr 2021 in einer Dosis von 300 mg alle 4 Wochen s.c. als Zusatzbehandlung für Pateinten ab 6 Jahren mit Schubförmiger remittierender oder refraktärer EGPA in Deutschland zugelassen ist. Die Wirksamkeit von Mepolizumab bei Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA und erhöhtem GC-Bedarf wurde in 2 offenen einarmigen Pilotstudien und einer multizentrischen Phase-III-Studie untersucht ^{10,23}. 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 \leq 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 %) 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. Schwere Nebenwirkungen (insbesondere schwere Infektionen) traten nicht signifikant häufiger auf als unter Placebo.

Alternativtherapien: Ergebnisse einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie an 55 EGPA-Patienten ohne ungünstige prognostische Faktoren (FFS=0) haben gezeigt, 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 Sinusitis-Exazerbationen hat und somit keine sinnvolle Therapie darstellt [25]. Aktuelle Studienergebnisse zeigen zudem, dass unter einer Kombinationstherapie mit Azathioprin und Glukokortikoiden innerhalb von 5 Jahren 43 % aller Patienten ein Rezidiv erleiden [26]. Ergebnisse der aktuellen systematischen Literatursuche zu den EULAR Recommendations haben gezeigt, dass zum Einsatz von Methotrexat oder anderen mittelpotenten Immunsuppressiva wie Mycophenolat-Mofetil oder Leflunomid bei der EGPA keine Daten aus kontrollierten Studien vorliegen, aus denen eine Empfehlung zu einer Alternativtherapie abgeleitet werden könnte ⁴.

2.3 Remissionserhaltende Therapie

2.3.1 Add-On-Therapie zur Remissionserhaltung bei schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit potenziell organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen:

Therapie der ersten Wahl: Die Standardtherapie zur Remissionserhaltung einer EGPA nach einem unmittelbar vorausgegangenem Rezidiv mit potenziell Organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation besteht gemäss den EULAR-Empfehlungen von 2023 aus entweder Methotrexat (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsstärke B), Azathioprin (Evidenzgrad 4, Empfehlungsstärke C), Mepolizumab (Evidenzgrad 4, Empfehlungsstärke C) oder Rituximab (Evidenzgrad 4, Empfehlungsstärke C) ³. Da für die Remissionserhaltende Therapie der EGPA mit potenziell organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen keine qualitativ hochwertigen Studien vorliegen ⁴ ist der Empfehlungsgrad für diese Therapiesituation niedrig.

Alternativtherapien: Alternativtherapien werden nicht empfohlen ³, da die systematische Literatursuche ⁴ keine ausreichende Evidenz gefunden hat, um eine Empfehlung zur einer routinemässigen Anwendung anderer Therapie auszusprechen.

2.3.2 Add-On-Therapie zur Remissionserhaltung bei schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose ohne potenziell organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen:

Therapie der ersten Wahl: Die Standardtherapie zur Remissionserhaltung einer EGPA ohne potenziell Organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation besteht gemäss den EULAR-Empfehlungen aus Mepolizumab in einer Dosis von 300 mg alle 4 Wochen s.c. (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsstärke A) ³. Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der MIRRA-Studie ¹⁰, deren Ergebnisse unter 2.2.2 im Detail dargestellt sind. In dieser Studie waren Patienten mit aktiver Organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation ausgeschlossen. Patienten mit einer früheren Organ- oder lebensbedrohlichen Manifestation vor Randomisierung konnten an der Studie teilnehmen und sind daher in diese Empfehlung eingeschlossen.

Alternativtherapien: Alternativtherapien werden nicht empfohlen³, da die systematische Literatursuche⁴ keine ausreichende Evidenz gefunden hat, um eine Empfehlung zur einer routinemässigen Anwendung anderer Therapie auszusprechen. Ergebnisse einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie an 55 EGPA-Patienten ohne ungünstige prognostische Faktoren (FFS=0) haben gezeigt, dass eine Therapie mit Azathioprin zusätzlich zu Glukokortikoiden im Vergleich zu einer Glukokortikoidmonotherapie auch in der Erhaltungsphase keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko, den kumulativen Glukokortikoidbedarf und die Rate von Asthma- und Sinusitis-Exazerbationen hat [25]. Aktuelle Studienergebnisse zeigen zudem, dass unter einer Kombinationstherapie mit Azathioprin und Glukokortikoiden innerhalb von 5 Jahren 43 % aller Patienten ein Rezidiv erleiden [26].

3. Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die EGPA ist mit einer Inzidenz von ca. 1 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner / Jahr eine sehr seltene Erkrankung¹. 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. Ergebnisse liegen noch nicht vor.

4. Zusammenfassung

Standardtherapie bei schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose:

Remissionsinduktion bei Patienten mit organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen:
Kombination aus hochdosierten Glukokortikoiden und Cyclophosphamid

Remissionsinduktion bei Patienten ohne organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen:
Kombination aus Glukokortikoiden und Mepolizumab

Remissionserhaltung bei Patienten mit organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation zum Zeitpunkt des letzten Rezidivs: Mepolizumab (in-label) Methotrexat (off-label), Azathioprin (off-label.), Mepolizumab oder Rituximab (off-label).

Remissionserhaltung bei Patienten ohne potenziell organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen zum Zeitpunkt des letzten Rezidivs: Mepolizumab

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Kriterien für Behandlungsentscheidungen (Remissionsinduktion vs. Remissionserhaltung, Krankheitsschwere) und die daraus resultierenden Therapieoptionen wurden in der Antwort zur ersten Frage diskutiert.

Referenzliste:

- 1 Herlyn K, Buckert F, Gross WL et al. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (5): 882-889.
- 2 Schirmer JH, Aries PM, de Groot K et al. S1 Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2017; 76 (Suppl 3): 77-104.
- 3 Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023.
- 4 Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Hellmich B et al. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): Part 2 - Treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and diagnosis and general management of AAV. *RMD open* 2023; 9 (2).
- 5 van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (1): 8-13.
- 6 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (1): 1-11.
- 7 Lyons PA, Peters JE, Alberici F et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 5120.
- 8 Csernok E, Hellmich B. [ANCA diagnostics in vasculitis]. *Z Rheumatol* 2020; 79 (7): 669-678.
- 9 Csernok E, Hellmich B. Usefulness of vasculitis biomarkers in the era of the personalized medicine. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (5): 102514.
- 10 Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376 (20): 1921-1932.
- 11 Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M 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 (1): 270-281.
- 12 Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 221-232.
- 13 de Groot K, Harper L, Jayne DR 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 (10): 670-680.
- 14 Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (7): 2180-2188. Epub 2007 Jun 2120.
- 15 Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349 (1): 36-44.
- 16 Cohen P, Pagnoux C, Mahr A 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): 686-693.
- 17 Samson M, Puechal X, Devilliers H 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.
- 18 Guillevin L, Lhote F, Cohen P 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 (11): 1638-1645.

- 19 Harper L, Morgan MD, Walsh M et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (6): 955-960.
- 20 McGeoch L, Twilt M, Fomorca L et al. CanVasc Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitides. *J Rheumatol* 2016; 43 (1): 97-120.
- 21 Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (12): 2306-2309.
- 22 Terrier B, Pugno G, de Moreuil C et al. Rituximab versus Conventional Therapeutic Strategy for Remission Induction in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial [abstract]. *Arthritis & Rheumatology* 2021; 73 (suppl 10). : <https://acrabstracts.org/abstract/rituximab-versus-conventional-therapeutic-strategy-for-remission-induction-in-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-a-double-blind-randomized-controlled-trial/>. Accessed October 27, 2021.
- 23 Moosig F, Gross WL, Herrmann K et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2011; 155 (5): 341-343.