

Anhang zur wissenschaftlichen Begründung der STIKO-Empfehlung zur SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld)

Von der Evidenz zur Empfehlung (*Evidence-to-Decision criteria*)

Frage: Soll für Personen mit Immundefizienz und vermindertem Ansprechen auf die COVID-19-Impfung eine SARS-CoV-2-Prä-Expositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld) empfohlen werden?

Ziel der Prä-Expositionsprophylaxe: Ziel der STIKO-Empfehlung zur Prä-Expositionsprophylaxe bei Personen mit Immundefizienz und vermindertem Ansprechen auf die COVID-19-Impfung ist es, schwere Infektionsverläufe, Hospitalisierungen, Tod und Langzeitfolgen durch COVID-19 zu verhindern bzw. zu reduzieren.

	Kriterien	Bewertung	Stand der Wissenschaft / Evidenz
Nutzen und Risiken		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Eher Nein <input checked="" type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Eher Ja <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Teils Nein / Teils Ja	<p>Ungeimpfte Population mit mind. 1 Vorerkrankung oder erhöhtem Expositionsrisiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2-Infektion: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR: 0,45 (95 % KI 0,29-0,70) ○ Absolute Risikodifferenz: 10 weniger pro 1000 (95% KI 8 bis 19 weniger) • Symptomatische COVID-19 Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR: 0,18 (95 % KI 0,09-0,35) ○ Absolute Risikodifferenz: 15 weniger pro 1000 (95% KI 12 bis 16 weniger) • COVID-19 bedingte Hospitalisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR: 0,03 (95 % 0,00-0,59) ○ Absolute Risikodifferenz: 4 weniger pro 1000 (95% KI 2 bis 4 weniger) • COVID-19 bedingte Todesfälle: keine Daten <p>Zum Studienzeitraum zirkulierende Virusvariante(n): Wildtyp, Alpha, Beta, Delta</p> <p>Geimpfte organtransplantierte Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2-Infektion: RR: 0,39 (95 % KI 0,12-1,26) • Symptomatische COVID-19 Erkrankung: keine Daten • COVID-19 bedingte Hospitalisierung: RR: 0,20 (95 % KI 0,02-1,69) • COVID-19 bedingte Todesfälle: RR: 0,11 (95 % KI 0,01-2,04) <p>Zum Studienzeitraum zirkulierende Virusvariante(n): Omikron</p>

	Kriterien	Bewertung	Stand der Wissenschaft / Evidenz															
Nutzen und Risiken		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Eher Nein <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Eher Ja <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Teils Nein / Teils Ja	<p>Ungeimpfte Population mit mind. 1 Vorerkrankung oder erhöhtem Expositionsrisiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR: 1,00 (95 % KI 0,94-1,07) ○ Absolute Risikodifferenz: 0 weniger/mehr pro 1000 (95% KI 27 weniger bis 32 mehr) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ RR: 1,12 (95 % KI 0,83-1,52) ○ Absolute Risikodifferenz: 4 mehr pro 1000 (95% KI 5 weniger bis 18 mehr) <p>Geimpfte organtransplantierte Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: 9/222 (4 %) in Evusheld-Gruppe, keine Daten für Kontrollgruppe • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: keine Daten 															
	Sind die erwünschten Effekte groß in Relation zu den unerwünschten Effekten?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Eher Nein <input type="checkbox"/> Unklar <input checked="" type="checkbox"/> Eher Ja <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Teils Nein / Teils Ja	<p>Die PrEP mit Evusheld zeigte eine hohe Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2-Infektionen, symptomatische COVID-19-Erkrankungen und Hospitalisierungen durch den Wildtyp und die Alpha-, Beta- oder Delta-Variante bei ungeimpften, seronegativen, erwachsenen Personen mit mindestens einem Risikofaktor für eine schwere Erkrankung oder einem erhöhten Expositionsrisiko.</p> <p>Zur Wirksamkeit bei Personen, die bereits geimpft wurden oder eine Infektion durchgemacht haben, gibt es erste Daten, die eine Risikoreduktion gegen Infektionen und schwere Krankheitsverläufe (COVID-19 bedingte Hospitalisierung oder Tod) durch die Omikron-Variante vermuten lässt.</p> <p>Die PrEP mit Evusheld wurde in der klinischen Studie von ungeimpften Personen gut vertragen und hat zu keiner signifikant erhöhten Häufung von unerwünschten oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen geführt. Eine Beobachtungsstudie zeigte ebenfalls keine Sicherheitsbedenken oder neue Sicherheitssignale bei geimpften Personen.</p>															
	Wie ist die Qualität der Evidenz?	<p>Wirksamkeit der Intervention</p> <input type="checkbox"/> keine Studien <input type="checkbox"/> sehr niedrig <input checked="" type="checkbox"/> niedrig <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> hoch	Relative Bedeutung der wichtigsten Ergebnisse bzw. Endpunkte:															
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ergebnis</th> <th>relative Bedeutung</th> <th>GRADE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Wirksamkeit der Intervention</td> </tr> <tr> <td>SARS-CoV-2 Infektion</td> <td>IMPORTANT</td> <td>NIEDRIG</td> </tr> <tr> <td>Symptomatische COVID-19 Erkrankung</td> <td>IMPORTANT</td> <td>MODERAT</td> </tr> <tr> <td>COVID-19-Hospitalisierung</td> <td>CRITICAL</td> <td>SEHR NIEDRIG</td> </tr> <tr> <td>COVID-19-bedingter Tod</td> <td>CRITICAL</td> <td>Keine Daten</td> </tr> </tbody> </table>	Ergebnis	relative Bedeutung	GRADE	Wirksamkeit der Intervention			SARS-CoV-2 Infektion	IMPORTANT	NIEDRIG	Symptomatische COVID-19 Erkrankung	IMPORTANT	MODERAT	COVID-19-Hospitalisierung	CRITICAL	SEHR NIEDRIG
Ergebnis	relative Bedeutung	GRADE																
Wirksamkeit der Intervention																		
SARS-CoV-2 Infektion	IMPORTANT	NIEDRIG																
Symptomatische COVID-19 Erkrankung	IMPORTANT	MODERAT																
COVID-19-Hospitalisierung	CRITICAL	SEHR NIEDRIG																
COVID-19-bedingter Tod	CRITICAL	Keine Daten																
	<p>Sicherheit der Intervention</p> <input type="checkbox"/> keine Studien <input type="checkbox"/> sehr niedrig <input checked="" type="checkbox"/> niedrig <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> hoch	Relative Bedeutung der wichtigsten Ergebnisse bzw. Endpunkte:																
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ergebnis</th> <th>relative Bedeutung</th> <th>GRADE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Sicherheit der Intervention</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>IMPORTANT</td> <td>NIEDRIG</td> </tr> <tr> <td>Schwere unerwünschte Ereignisse</td> <td>CRITICAL</td> <td>NIEDRIG</td> </tr> </tbody> </table>	Ergebnis	relative Bedeutung	GRADE	Sicherheit der Intervention			Unerwünschte Ereignisse	IMPORTANT	NIEDRIG	Schwere unerwünschte Ereignisse	CRITICAL	NIEDRIG				
Ergebnis	relative Bedeutung	GRADE																
Sicherheit der Intervention																		
Unerwünschte Ereignisse	IMPORTANT	NIEDRIG																
Schwere unerwünschte Ereignisse	CRITICAL	NIEDRIG																

	Kriterien	Bewertung	Stand der Wissenschaft / Evidenz
Werte	Besteht erhebliche Unsicherheit darüber, ob die Intervention Akzeptanz in der Zielgruppe findet? (Nutzen-Risiko-Bewertung auf Patientenebene)	<input type="checkbox"/> Erhebliche Unsicherheit oder Variabilität <input type="checkbox"/> Mögliche Unsicherheit oder Variabilität <input type="checkbox"/> Eher keine Unsicherheit oder Variabilität <input checked="" type="checkbox"/> Keine Unsicherheit oder Variabilität <input type="checkbox"/> keine bekannten unerwünschten Endpunkte	<p>Eine Befragung zur Akzeptanz von Evusheld in der Zielgruppe wurde bisher nicht durchgeführt.</p> <p>Die Zulassung und die bisherige Empfehlung der Fachgesellschaften sieht die PrEP mit Evusheld nur für die ausgewählte Gruppe der PatientInnen mit Immundefizienz und fehlendem Ansprechen auf die Impfung vor, sowie für PatientInnen mit Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf und gleichzeitig vorliegenden Kontraindikationen gegen Impfung (45). Diese Population steht meist den vorgeschlagenen medizinischen Maßnahmen sehr offen gegenüber. Bei SARS-CoV-2-Infektion haben vor allem Personen mit Immundefizienz sonst ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. Somit wird vermutlich jede Maßnahme akzeptiert und sogar gewünscht, die einen Schutz davor bietet, da allein durch die Reduktion des Expositionsrisikos der Schutz vor schwerem COVID-19-Verlauf nicht gewährleistet werden kann. Die einmalige Applikation von 2 intramuskulären Spritzen mit eventueller Wiederholung nach 6 Monaten stellt wahrscheinlich keine wesentliche Belastung für diese Personengruppe vor und wird als Schutzmaßnahme akzeptiert, ähnlich zu der beobachteten Akzeptanz der Impfung.</p>
Ressourcen	Sind die erforderlichen Ressourcen gering?	<input type="checkbox"/> Nein <input checked="" type="checkbox"/> Eher Nein <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Eher Ja <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Teils Nein / Teils Ja	<p>Eine gesundheitsökonomische Analyse wurde bisher nicht durchgeführt.</p> <p>Evusheld ist seit dem 15. Juni über den pharmazeutischen Großhandel regulär verfügbar. Lieferengpässe können nicht antizipiert werden, da nicht bekannt ist, wie viele Dosen der Hersteller vorrätig hält.</p> <p>Die personellen Ressourcen gehen nicht über das übliche Maß an hausärztlicher oder fachärztlicher Versorgung hinaus.</p>
Gleichheit	Hätte die Intervention aus Public Health Perspektive Auswirkung auf Ungleichgewichte bez. Gesundheit? (Würden Bevölkerungsgruppen von der Intervention benachteiligt?)	<input type="checkbox"/> Ungleichheit sicher verstärkt <input type="checkbox"/> Ungleichheit eher verstärkt <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Ungleichheit eher verringert <input checked="" type="checkbox"/> Ungleichheit verringert <input type="checkbox"/> Teils / Teils	<p>Die ethischen Kriterien wurden bislang nicht systematisch untersucht. Evusheld ist aktuell über den Großhandel regulär verfügbar. Die Gabe erfolgt ambulant, benötigt aber eine Anbindung an das Gesundheitssystem. Es ist keine fachärztliche Betreuung in Spezialambulanzen zwingend erforderlich. Die gesetzlich Versicherten haben Anspruch auf die PrEP, wenn die Voraussetzung für die Gabe erfüllt ist (s. Kap. 5.2).</p> <p>Die PrEP ermöglicht den betroffenen Personen einen möglichen Schutz vor schwerem COVID-19-Verlauf, der in dieser Gruppe durch die Impfung nicht erreicht werden kann. Daher könnte eine PrEP die Lücke schließen und Ungleichgewichte aus der Public Health Perspektive ausgleichen.</p>

	Kriterien	Bewertung	Stand der Wissenschaft / Evidenz
Akzeptanz (Umsetzungsbereitschaft?)	Wird die Option / Empfehlung von Entscheidungsträgern akzeptiert?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Eher Nein <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Eher Ja <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Teils Nein / Teils Ja	Eine systematische Erhebung zur Akzeptanz von Entscheidungsträgern wurde nicht durchgeführt. Evusheld wurde bereits im Februar 2022 durch das Bundesministerium für Gesundheit zentral beschafft, daher ist von der Akzeptanz der Entscheidungsträger auszugehen.
Durchführbarkeit	Ist die Intervention (Impfempfehlung) umsetzbar?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Eher Nein <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Eher Ja <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Teils Nein / Teils Ja	Seit Mitte Juni 2022 ist Evusheld über den Großhandel regulär verfügbar. Es gibt keine besonderen Vorgaben zu Lagerung. Da es sich um nicht-infektiöse PatientInnen handelt, können die Antikörper planbar verabreicht werden. Die Verabreichung erfolgt intramuskulär, es wird keine spezielle Infrastruktur benötigt. Die Nachbeobachtung wird in Ermessen des Behandlers durchgeführt. Durch die intramuskuläre Verabreichungsform von 2 Spritzen kann die Gabe bei thrombozytopenen PatientInnen oder PatientInnen unter Antikoagulation problematisch sein.