

# **Studienkonzept**

## ***SafeVac***

Epidemiologische Studie zur App-basierten Erfassung von Symptomen nach  
betriebsärztlicher Influenza-Impfung

**Braunschweig, 22.05.2018**

**Version 1.0**

### **Studienverantwortliche am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung**

[REDACTED]

Abteilung Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Inhoffenstraße 7, 38124  
Braunschweig

### **Studienverantwortliche am Paul-Ehrlich-Institut**

[REDACTED]

Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten, Bundesinstitut für  
Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel,  
Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen

## Inhaltsverzeichnis

1	Projekttitel	1
2	Zusammenfassung des Projekts	1
3	Verantwortlichkeiten	2
4	Wissenschaftlicher Hintergrund	2
5	Projektziele und Zielgröße	4
6	Studiendesign und Studienpopulation	5
7	Methodik und Durchführung	6
7.1	Einholung Einwilligung	6
7.2	Datenquellen	6
7.3	Zeitlicher Ablauf und Studiendauer	8
8	Nutzen-Risiko-Abwägung	9
9	Biometrie	10
9.1	Fallzahlschätzung	10
9.2	Statistische Methodik	10
10	Datenmanagement und Datenschutz	10
10.1	Pseudonymisierung	10
10.2	Datenübermittlung, Datenübertragung, Speicherung und IT-Struktur	11
10.3	Technische Maßnahmen	14
11	Fristen für die Löschung der Daten	15
12	Widerruf	16

## Anlage

Datenschutzkonzept

## 1 Projekttitlel

SafeVac - Epidemiologische Studie zur App-basierte Erfassung von Symptomen nach betriebsärztlicher Influenza-Impfung

## 2 Zusammenfassung des Projekts

Um seltene, in klinischen Studien unentdeckte, Nebenwirkungen zu erfassen ist die Überwachung und Detektion unerwünschter Nebenwirkungen auch nach Zulassung eines Impfstoffes wichtig. Spezifische Herausforderungen bestehen für die saisonale Influenzaimpfung, womit in kurzer Zeitspanne jährlich große Bevölkerungsteile mit neuer Impfstoffzusammensetzung geimpft werden. Die intensivierete Sicherheitsüberwachung der Influenzaimpfung und zugehörige Forschung ist im Fokus der europäischen Arzneimittelaufsichtsbehörde sowie der national zuständigen Einrichtungen. Mobile Technologien werden bereits vielfältig im Gesundheitswesen erfolgreich eingesetzt; eine App zur Erfassung von Symptomen nach Impfungen bietet die Möglichkeit einer besseren, d.h. zeitnahen und detaillierten Erfassung von Nebenwirkungen sowie Erkenntnisse zu Determinanten der Meldung.

Aus diesem Grund wurde in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut ein Studienkonzept entwickelt, welches in Deutschland erstmalig eine prospektive App-basierte Methode zur Erfassung möglicher auftretender oder ausbleibender Symptome nach Influenza-Impfung anwendet. Ziel dieser Studie ist es, die passive Überwachung der Impfstoffsicherheit der Influenzaimpfung durch Einsatz einer App das existierende Meldesystem um ein Nenner-bezogenes systematisches Instrument zu erweitern. Dadurch sollen erstmalig relative Häufigkeiten von unerwünschten Impfreaktionen bestimmt werden, die Relation zwischen schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden Impfreaktionen erfasst und Determinanten für das Melden bzw. nicht Melden von Symptomen oder Ausbleibenden Symptomen bestimmt werden.

### 3 Verantwortlichkeiten

#### Studienverantwortliche am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

[REDACTED]

Abteilung Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Inhoffenstraße 7, 38124 Braunschweig

#### Studienverantwortliche am Paul-Ehrlich-Institut

[REDACTED]

Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen

#### Beteiligte Wissenschaftler/innen

[REDACTED]

Abteilung Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Inhoffenstraße 7, 38124 Braunschweig

Die Studie wird vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert.

### 4 Wissenschaftlicher Hintergrund

Neue Impfstoffe werden vor ihrer Zulassung auf ihre Effektivität und Sicherheit in randomisierten klinischen Studien getestet. Aufgrund der kleinen und homogenen Stichprobenanzahl können nicht alle Nebenwirkungen erfasst werden. Dadurch ist die Erfassung von Nebenwirkungen nach Impfung nach Zulassung essentiell<sup>1</sup>. Insbesondere für Influenza-Impfstoffe ist eine Ergänzung dieser routinemäßigen Überwachung von

---

<sup>1</sup>Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission, 2014, EMA/23619/2015

Impfstoffen notwendig, da sich dieser üblicherweise, basierend auf den zirkulierenden Strang, jährlich ändert<sup>2</sup>.

In Deutschland wird routinemäßig das Spontanmeldesystem zur Erfassung von Nebenwirkungsmeldungen genutzt, welches Limitationen aufweist. Die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen erfolgt hauptsächlich nicht direkt durch den Verbraucher, sondern durch den Arzt<sup>3</sup>. Da eine Arztkonsultation meist erst in schwerwiegenden Fällen erfolgt und mit einer Latenzzeit einhergeht, ist eine Kausalbewertung zwischen auftretender Reaktion und Impfung erschwert<sup>4</sup>. Dies hat als Konsequenz, dass vorwiegend schwerwiegende und bekannte Nebenwirkungen gemeldet werden (Reporting-Bias)<sup>5,6</sup>. Zudem ist durch die fehlende Anzahl tatsächliche geimpfter Personen die Aussagekraft der Meldungen über das Spontanmeldesystem eingeschränkt<sup>5</sup>.

Um Nebenwirkungen aktiv zu erfassen wurden bisher vorwiegend Telefon- oder SMS-basierte Systeme genutzt<sup>6,7</sup>. Der Einsatz von mobilen Applikationen hat bereits den Gesundheitsbereich transformiert und hat einen Beitrag zur Qualitäts- und Effektivitätsverbesserung geleistet. Jedoch wurde es als Mittel um Symptome nach Impfung zeitnah und aktiv über einen längeren Zeitraum zu erfassen noch nicht genutzt.

Aus diesem Grund wurde für die Entwicklung einer benutzerfreundlichen App zur Erfassung von Symptomen im November 2017 im Vorfeld eine Prä-Studie unter in einer Bank tätigen Personen nach betriebsärztlicher Influenza-Impfung durchgeführt. Dabei haben Teilnehmende die von uns entwickelte Alpha-Version der App (Web-App) zur Erfassung von Symptomen getestet und uns ihre Präferenzen zu App-Einstellungen mitgeteilt.

Die Ergebnisse dieser Studie dienen als Orientierung für die Entwicklung der App. Die Stärke dieser geplanten epidemiologischen Studie liegt darin, dass durch Einbezug der Interventionsempfänger ohne Nebenwirkung für die Basisprävalenz bestimmter Erkrankungen bzw. Symptome adjustiert werden kann und somit die Sensitivität der

---

<sup>2</sup> Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU, 2014, EMA/PRAC/222346/2014

<sup>3</sup> [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/RoutinesitzungPar63AMG/78Sitzung/pkt-2-1-1.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/RoutinesitzungPar63AMG/78Sitzung/pkt-2-1-1.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

<sup>4</sup> Inman WH. Attitudes to adverse drug reaction reporting, Br J Clin Pharmacol. 1996;41:434–5

<sup>5</sup> Kasliwal R, Spontaneous Reporting in Pharmacovigilance: Strengths, Weaknesses and Recent Methods of Analysis, J Clin Prev Cardiol 2012;1:20–3

<sup>6</sup> Pillsbury Alexis et al, Active SMS-based influenza vaccine safety surveillance in Australian children, Vaccine 2017;35:7101-6

<sup>7</sup> Wu J, Xu F, Lu L et al. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 vaccine in Beijing, N Engl J Med 2010;363:2416–23

Nebenwirkungen durch Influenzaimpfung bestimmt werden kann. Des Weiteren können Determinanten der Meldung von Nebenwirkungen sowie Gründe für Nicht-Nutzung der mobilen Technologie bzw. für mangelnde Adhärenz erforscht werden und in der künftigen Überwachung der Impfstoffe wesentliche Informationen liefern.

## 5 Projektziele und Zielgröße

Die Studie befasst sich mit der Erweiterung des Meldesystems von Nebenwirkungen nach Influenza-Impfung in Deutschland durch Einsatz einer hierfür konzipierten App. Daraus resultieren folgende Hypothesen:

- 1) Eine spezifisch konzipierte App zur Erfassung von Nebenwirkungen nach Influenza-Impfung liefert ergänzende Daten zum derzeit in Deutschland implementierten Meldesystems.
  - Spezifizierung von Impfkomplikationen.
    - Erfassung der relativen Häufigkeit und Art von Symptomen nach Influenza-Impfung in Relation zu geimpften Personen.
    - Erfassung von schwerwiegenderen Impfreaktionen in Relation zu nicht-schwerwiegenden Impfreaktion.
    - Erfassung der Dauer der Nebenwirkungen über einem dreimonatigen Beobachtungszeitraum.
    - Zeitnahe Erfassung von Symptomen nach Influenza-Impfung und damit Eingrenzung des „reporting bias“.
  - Deskriptiver Vergleich der Nebenwirkungsmeldungen aus der App mit den Nebenwirkungsmeldungen aus dem bestehenden Meldesystem.
- 2) Die Software/Technologie (App) für Geimpfte ein geeignetes Instrument zur Erfassung von Symptomen nach Impfungen.
  - Ermittlung der Gründe und Determinanten für die Nutzung bzw. nicht-Nutzung der App bzw. der Meldung/ Nicht-Meldung von Symptomen.
  - Evaluation der App und Generierung von Evidenz für die erweiterte Nutzung der Technologie z.B. für andere Impfstoffe oder Personengruppe

## 6 Studiendesign und Studienpopulation

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive epidemiologische Beobachtungsstudie mit einem Follow-up Zeitraum von drei Monaten. Zielgruppe umfasst Personen aus einem convenience Sample, die für die Saison 2018/2019 eine Influenza-Impfung bei einem/r Werks- und Betriebsarzt/ärztin im teilnehmenden Betrieb/in der teilnehmenden Institution erhalten. Für die Rekrutierung sind zwei bis drei Institutionen/Betriebe vorgesehen, welche erwartungsgemäß über den Werks- bzw. Betriebsarzt/ärztin in der Saison 2018/2019 insgesamt mindestens 300 Dosen Influenza-Impfstoffe verabreichen. Darunter ist das Universitätsklinikum Frankfurt (schriftliche Zusage, Stand 13.02.2018). Angefragt sind weitere Institutionen/Betriebe.

### Einschlusskriterien

- Teilnehmende muss volljährig sein.
- Teilnehmende muss deutschsprachig sein.
- Teilnehmende muss eine Impfung gegen Influenza bei dem Werks- oder Betriebsarzt/ärztin im teilnehmenden Betrieb/in der teilnehmenden Institution in der Saison 2018/2019 erhalten haben.
- Teilnehmende muss im Besitz eines eigenen App-kompatiblen Smartphone (IOS  $\geq 10$ , Android  $\geq 4.4$ ) sein und mit diesem bei der Influenza-Impfung erscheinen.

### Ausschlusskriterien

Der Teilnehmende erfüllt nicht alle oben genannten Einschlusskriterien.

### Rekrutierung

Im Vorfeld der Studie werden Werks- und Betriebsärzte/innen direkt kontaktiert und über die Inhalte, Ziele und Durchführung der Studie aufgeklärt. Dies erfolgt in Abstimmung mit der Geschäftsführung der jeweiligen Institution/des Betriebes. Zur rechtzeitigen Bekanntmachung der Studie werden in den Institutionen/Betrieben entsprechende Ankündigungen erfolgen (z.B. mittels Poster, Flyer, Intranet-Ankündigung). Neben dem Informationsblatt zu der Studie wird vorab auch der App-Download *SafeVac* zur Verfügung gestellt. Zum Zeitpunkt des Erscheinens zur betriebsärztlichen Influenza-Impfung werden die potentiellen Teilnehmenden vom geschulten Studien- und Rekrutierungspersonal vor der Impfung auf die Studie hingewiesen und erhalten alle erforderlichen Studiendokumente.

Die Rekrutierung erfolgt nach der dafür entwickelten Rekrutierungs-SOP und wird in den Routineablauf des betriebsärztlichen Vorgehens integriert.

## 7 Methodik und Durchführung

### 7.1 Einholung Einwilligung

Erfüllen die in den Betrieben/Werkstätten tätigen Personen die Einschlusskriterien und sind an einer freiwilligen Studienteilnahme interessiert, wird ein Informationsblatt und eine Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme ausgehändigt. Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung erhält der Teilnehmende die erforderlichen Studienunterlagen.

### 7.2 Datenquellen

#### **SafeVac-App**

Die native App *SafeVac* (Version: IOS  $\geq 10$ , Android  $\geq 4.4$ ) kann entweder über eine Suchfunktion im App Store, im Google Play Store oder über eine Verlinkung (QR-Code) heruntergeladen werden. Der App-Download kann bereits vor der betriebsärztlichen Influenza-Impfung erfolgen, da der Zugriff auf die App erst nach Erhalt und Eingabe der Teilnehmer-ID möglich ist. Nachdem die Teilnehmenden die App heruntergeladen und sich mit ihrer Teilnehmer-Identifikationsnummer (Teilnehmer-ID) und dem Passwort angemeldet haben, müssen Sie noch innerhalb der *SafeVac*-App den Nutzungsbedingungen zustimmen.

Alle von den Teilnehmenden erfragten Angaben sind anonym. Die Eingabefelder in der App orientieren sich an dem offiziellen Online-Meldesystem für Nebenwirkungen durch Verbraucher der beiden Bundesbehörden für Arzneimittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Institut und Bundesinstitut für Arzneimittelsicherheit und Medizinprodukte ([https://verbraucher-uaw.pei.de/fmi/webd/verbraucher\\_uaw](https://verbraucher-uaw.pei.de/fmi/webd/verbraucher_uaw)).

In der App werden die Teilnehmenden gebeten, Angaben zu der 2018 erhaltenen Influenza-Impfung (Impfzeitpunkt, Chargennummer), eigene Daten wie Alter und Geschlecht und Informationen zu früheren Influenza-Impfungen anzugeben. Des Weiteren werden die Teilnehmenden gebeten freiwillig eine Angabe zu einer möglichen bestehenden Schwangerschaft, zum Gewicht, Alter und/oder zum Schulabschluss zu machen sowie Informationen zu bekannten chronischen Erkrankungen und/oder zu Dauermedikation anzugeben (siehe *Anlage*).



Das Auftreten bzw. Ausbleiben von Symptomen soll anhand der App über einen Zeitraum von drei Monaten dokumentiert werden. Die Teilnehmenden können in der App optional bestätigen, dass sie mit dem Erhalt von Erinnerungsbenachrichtigungen durch die App einverstanden sind. Wenn die Teilnehmenden dieser Option zugestimmt haben, werden sie in regelmäßigen Abständen, zunächst in kürzeren und später in längeren Intervallen, mithilfe von Push- bzw. Erinnerungsbenachrichtigungen (Local-Notifcations) befragt, ob und wann Symptome aufgetreten sind, wie lange die Symptome angedauert haben, welche Folgen diese hatten und ob sie der Meinung sind, dass das Symptom im Zusammenhang mit der Impfung steht. Dabei erfasst die App zusätzlich das Datum und die Uhrzeit der Eintragung.

Der Zeitpunkt der ersten Local-Notification wird vom Teilnehmenden durch die Eintragung des Impfzeitpunktes (Datum und Uhrzeit) bestimmt. Nach einer Woche kann der Teilnehmende den Zeitpunkt der Local-Notifcations individuell unter den App-Einstellungen festlegen. Über das ein Icon im Hauptmenü gelangt der Nutzer zu weiteren Funktionen der App, wie z.B. eine Übersicht der eingegebenen Daten (inklusive Download-Option der eingegebenen Daten) und Kontaktmöglichkeiten (Telefonnummer und E-Mail-Adresse). Das E-Mail-Postfach der Studie steht unter anderem bei technischen Störungen, Fragen zu der App oder Studie zur Verfügung. Bei Fragen bezüglich Symptome werden die Teilnehmenden an ihren Arzt und an die offizielle PEI-Hotline verwiesen. Nach erfolgter Teilnahme an der Studie bzw. beim Studienabbruch werden dem Teilnehmenden zusätzlich noch nach ihrem Feedback zur App-Nutzung gefragt (siehe *Anlage*).

### **Non-Responder Fragebogen**

Personen, welche die Einschlusskriterien erfüllen, jedoch während der Studien-Rekrutierung angeben, dass sie nicht an der Studie teilnehmen möchten, können anonym einen Fragebogen vor Ort ausfüllen. In diesem kurzen Papierfragebogen werden Angaben zur Personen wie Alter und Geschlecht sowie die Gründe für die Nicht-Teilnahme an der Studie erfragt.

### 7.3 Zeitlicher Ablauf und Studiendauer

Der zeitliche Ablauf der Studie in tabellarische aufgeführt. Die Erfassung der Daten erfolgt über drei Monate.

**Tabelle 1. Zeitlicher Ablauf der Studie**

Studienablauf	Zeitpunkt	Inhalt
0. Ankündigung der Studie	Vor der betriebsärztlichen Influenza-Impfung	Ankündigung durch <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flyer und Poster in Betrieben/Institutionen</li> <li>• Intranet der jeweiligen Betriebe/Institutionen</li> </ul>
1. Rekrutierung der Teilnehmenden	Zum Zeitpunkt der betriebsärztliche Influenza-Impfung	Aushändigung des Informationsmaterial durch das Studienpersonal
2. Einholung der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme	Zum Zeitpunkt der betriebsärztlichen Influenza-Impfung	Einholung der Einwilligungserklärung von Personen, die die Einschlusskriterien erfüllen und der freiwilligen Studienteilnahme zu stimmen
3. Download und Nutzung der SafeVac-App	Zum Zeitpunkt der Impfung oder vor der Impfung möglich	Studienpersonal händigen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen zum App-Download der SafeVac-App</li> <li>• zufallsgenerierte Teilnehmer-ID aus.</li> </ul>
4. Pflichtangaben für die App-Nutzung	Einmalig nach Installation der App	Freiwillige Eingaben durch Teilnehmenden in App: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angaben zu der 2018 erhaltenen Influenza-Impfung (Name des Impfstoffs, Chargennummer, Impfzeitpunkt)</li> <li>• Alter und Geschlecht des Teilnehmenden</li> </ul>
5. Freiwillige Angaben in der App	Zu jedem Zeitpunkt der App-Nutzung	Freiwillige Eingaben durch Teilnehmenden in App: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen zu bisherigen Influenza-Impfungen</li> <li>• Größe/Gewicht des Teilnehmenden</li> <li>• Schulabschluss des Teilnehmenden</li> <li>• Informationen über vorangegangenen Impfungen in den letzten 2 Tagen</li> <li>• bestehende Schwangerschaft</li> <li>• bekannte chronische Erkrankungen und Angaben zur Dauermedikation</li> </ul>
5. Dokumentation von Auftreten bzw. Ausbleiben von Symptomen nach Influenza-Impfung	Ab dem Impfzeitpunkt für einen Zeitraum von drei Monaten.	Dokumentation über einen Zeitraum von drei Monate zu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Art und Dauer von Symptome nach Impfung</li> <li>• Konsequenzen der Symptome</li> <li>• Aktueller Gesundheitszustand</li> <li>• Bewertung des Kausalzusammenhangs des Symptoms mit der Impfung</li> </ul>
6. Abschluss der Studie	Drei Monate nach dem Impfzeitpunkt	Teilnehmende erhalten über App: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Information zum Studie-Ende</li> <li>• Feedback-Fragen</li> <li>• E-Mail-Adresse des E-Mail-Postfachs für die Verlosung</li> </ul>

## 8 Nutzen-Risiko-Abwägung

Mögliche Nutzen und Risiken wurden im Rahmen der Pilotstudie 2017 bei 65 Teilnehmenden durch eine fragebogenbasierte Erhebung untersucht.

### Nutzen der Teilnehmenden

1. Leistung eines Beitrages zur Impfstoffsicherheit
2. Persönliche Übersicht über die in der App dokumentierten Angaben zu Symptomen
3. Teilnahme an einer Verlosung

In der Prä-Studie 2017 stellte sich zudem heraus, dass die Motivation für Teilnahme an einer Studie zu App-basierten Erfassung von Symptomen nach Impfung, eher intrinsischer (Teilnahme um einen Beitrag zur Impfstoffsicherheit zu leisten) als egoistischer Natur (Teilnahme aufgrund einer Aufwandsentschädigung) ist.

### Risiko-Abwägung

Für diese Studie bestehen keine spezifischen Risiken. Nicht auszuschließen sind solche, die mit der generellen Nutzung von Mobiltelefonen einhergehen. Das Risiko von Datenmissbrauch der in Mobiltelefonen gespeicherten bzw. transportierten Informationen ist niedrig. Für die App bzw. Datenübertragung wurde ein spezielles IT- und Sicherheitskonzept entwickelt (siehe *Anlage*).

Zum Schutz des Teilnehmenden ist die Dateneingabe in der App über den gesamten Zeitraum der Studie anonym. Die Teilnehmenden werden im Informationsblatt zur Studienteilnahme aufgeklärt, dass der Download der App für gängige App-Anbieter (d.h. Google bzw. Apple) nicht unkenntlich gemacht werden kann. Für den möglichen, jedoch unwahrscheinlichen Fall, dass die Angabe zu diesem Download für fremde Zwecke, z.B. kommerzieller oder prädiktiver Art, genutzt wird, wurde ein neutraler Name (*SafeVac*) für die App ausgewählt.

Bei der freiwilligen Teilnahme an der Verlosung ist für die Kontaktaufnahme und ggf. Zusendung des Gewinns die Angabe von personenidentifizierenden Daten (E-Mail-Adresse, Vor- und Nachname, Geburtsjahr und ggf. Postadresse) erforderlich. Da die Übermittlung dieser personenidentifizierenden Daten an eine speziell für die Verlosung eingerichtete E-Mail-Adresse außerhalb der App geschieht, ist zu keinem Zeitpunkt eine Verknüpfung der

personenidentifizierenden Daten mit den Studiendaten möglich (siehe 11.2 *Datenübermittlung, Datenübertragung, Speicherung und IT-Struktur*).

Die Teilnehmenden haben die Möglichkeit den App-Zugriff mit einem Passwort zu schützen (siehe 11.3 *Technische Maßnahmen*). Für die Übertragungen der in der App gemachten Angaben werden sichere Schlüsselalgorithmen (u.a. HTTP (SSL)) verwendet.

## 9 Biometrie

### 9.1 Fallzahlschätzung

Für die Studie wird angestrebt Teilnehmende über ca. zwei bis drei Betriebs- und Werksärzte zu rekrutieren, welche erwartungsgemäß in der Saison 2018/2019 insgesamt mindestens 300 Dosen verabreichen. Da die Studie zur Prüfung der Funktionalität des Systems dient und zum Ziel hat, die existierende Vakzinvigilanz zu ergänzen und als Pilotprojekt für breitere Anwendung konzipiert ist, zielt sie nicht auf Repräsentativität bzw. auf eine bestimmte, durch Power-Berechnung geschätzte Zielgröße an Impfungen ab und ist nicht in Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer bestimmten Nebenwirkung konzipiert. Die Ergebnisse sollen in der Studie erstmals Informationen zu entsprechenden Wahrscheinlichkeiten von Auftreten von Nebenwirkungen in Relation zum Nicht-Auftreten liefern.

### 9.2 Statistische Methodik

Die Datenanalyse erfolgt mit Hilfe der Statistik-Software STATA durch Mitarbeiter/innen des HZI. Die Daten werden mittels deskriptiver Statistiken ausgewertet. Zudem werden multivariable Verfahren bei der Auswertung verwendet.

## 10 Datenmanagement und Datenschutz

### 10.1 Pseudonymisierung

Die Teilnahme an der Studie ist pseudonymisiert. Nachdem die Teilnehmenden schriftlich der Studienteilnahme freiwillig einwilligen, händigt das Studienpersonal eine zufallsgenerierte Teilnehmer-ID für den App-Zugriff aus (siehe 6.2 *Generierung der Teilnehmer-ID*). Unter der Teilnehmer-ID werden alle Eingaben der Teilnehmenden in der App hinterlegt. Da im Rahmen der App keine personenidentifizierenden Daten erhoben

werden, ist eine Zuordnung von personenidentifizierten Informationen der Teilnehmenden zur Teilnehmer-ID nicht möglich. Die Datenerfassung und -auswertung für die Studie selbst erfolgt anonym.

Bei der freiwilligen Teilnahme an der Verlosung ist für die Kontaktaufnahme und ggf. Zusendung des Gewinns die Angabe von personenidentifizierenden Daten (E-Mail-Adresse, Vor- und Nachname, Geburtsjahr und ggf. Postadresse) erforderlich. Diese personenidentifizierenden Angaben werden auf einem sicheren Server strikt getrennt von den Studiendaten aufbewahrt. Somit ist zu keinem Zeitpunkt der Studie eine Zuordnung der Studiendaten zur Teilnehmer-ID möglich (siehe *11.2 Datenübermittlung, Datenübertragung, Speicherung und IT-Struktur*).

## **10.2 Datenübermittlung, Datenübertragung, Speicherung und IT-Struktur**

### **Übermittlung der in die App eingegebenen Daten**

Falls die Teilnehmenden der Notification-Funktion zugestimmt haben, erhalten sie in regelmäßigen Abständen 15 Local-Notifications, in denen sie nach dem Auftreten bzw. Ausbleiben von Symptomen gefragt werden. Diese Notifications werden nicht vom Apple- oder Google Server verschickt, sondern lokal von dem genutzten Smartphone. Die von den Teilnehmenden eingegebenen Daten werden anschließend mithilfe der standardisierten Verschlüsselungsmechanismen von iOS und Android im jeweiligen mobilen Endgerät abgelegt. Bei jedem Aufruf der App stehen damit die bisherigen Angaben der Teilnehmenden auch ohne eine Internetverbindung für vier Monate nach Eingabe des Impfzeitpunktes zur Verfügung.

Die Übertragung der Daten vom Speicher des Smartphones zur intermediären Datenbank (Government Site Builder-Applikationsdatenbank) geschieht, sobald eine Internetverbindung besteht. Die Kommunikation zwischen dem Smartphone und dem ITZ-Bund erfolgt über das Kommunikationsprotokoll HTTPS (SSL). Bevor die Daten übermittelt werden, werden die von der App automatisch generierten Zufallsnummern für die Geräte miteinander verglichen (siehe *11.3 Technische Maßnahmen*). Wenn beim Abgleich die Zufallsnummern für die Geräte nicht übereinstimmen, erhält der Nutzer einen entsprechenden Hinweis und es findet kein Transfer statt. Die Daten auf der intermediären Datenbank werden einmal täglich als XML-Datei in ein Verzeichnis auf einen SFTP-Server kopiert. Dieses Verzeichnis hat einen

eigenen Zugriffsschutz. Das PEI hat die Zugriffsberechtigung auf das Verzeichnis, ruft täglich die Daten über das „Pull-Prinzip“ auf und pflegt diese in die VigilanceOne Datenbank des PEI ein. Die Kommunikation zwischen der GSB-Applikationsdatenbank und dem PEI erfolgt per SFTP und zusätzlich innerhalb des IVBB (Informationsverbund Berlin-Bonn). Anschließend werden die Daten vom PEI-Server auf den HZI-Server per *Eudralink*, einem sicheren Übertragungssystem, übermittelt und auf dem passwort-geschütztem Laufwerk der Abteilung Epidemiologie (Neon: EPIDCOM) abgelegt.

### **Übermittlung der per E-Mail angegebenen Daten zur Teilnahme an der Verlosung**

Teilnehmende, die ebenfalls einer freiwilligen Teilnahme an der Verlosung eingewilligt haben, müssen am Ende der Studie für die erforderliche Kontaktaufnahme bzw. Zustellung des Gewinns personenidentifizierende Daten angeben. Zu diesem Zweck erscheint nach Studienabschluss innerhalb der App ein Fenster mit der für die Verlosung speziell eingerichtete E-Mail-Adresse. Die Teilnehmenden werden gebeten an diese Adresse per E-Mail ihren Vor- und Nachnamen sowie ihr Geburtsjahr anzugeben. Da die Angaben nicht innerhalb der App geschehen, besteht weder die direkte Verknüpfung der E-Mail-Adresse noch die Verknüpfung der personenidentifizierenden Angaben mit den Studiendaten. Zugriff auf das E-Mail-Postfach für die Verlosung haben nur geschulte Studienmitarbeiter/innen. Sie rufen über einen persönlichen passwortgeschützten Account werktäglich die E-Mails auf und drucken diese über den sicheren Druck aus. Nach dem Ausdruck werden die E-Mails datenschutzkonform gelöscht. Studienmitarbeiter/innen gleichen den angegebenen Vor- und Nachnamen und das Geburtsjahr mit den Angaben in der Einwilligungserklärung für die Verlosung ab. Stimmen die Angaben überein, werden die E-Mail-Adressen und die Vor- und Nachnamen der Teilnehmenden anschließend in eine Excel<sup>®</sup>-Tabelle auf dem geschützten Server übertragen, getrennt von den Studiendaten aufbewahrt und nach Ablauf der Frist entfernt. Somit ist zum keinen Zeitpunkt ein Rückschluss auf die Person möglich. Der Ausdruck auf Papier wird nach der Übertragung in der Excel<sup>®</sup>-Tabelle sicher vernichtet (Datentonne). Durch die strikte Trennung der Studiendaten ist zu keinem Zeitpunkt der Studie eine Zuordnung von Teilnehmer-ID zu den personenidentifizierenden Daten möglich. Im Falle eines Gewinns werden die Teilnehmenden per E-Mail kontaktiert und darum gebeten, ihre Postadresse für den Versand des Gewinns anzugeben. Nach Ermittlung des Gewinners werden die personenidentifizierenden Angaben auf dem sicheren Server

gelöscht. Über das Informationsblatt sowie der Einwilligungserklärung werden die Teilnehmenden darüber in Kenntnis gesetzt.

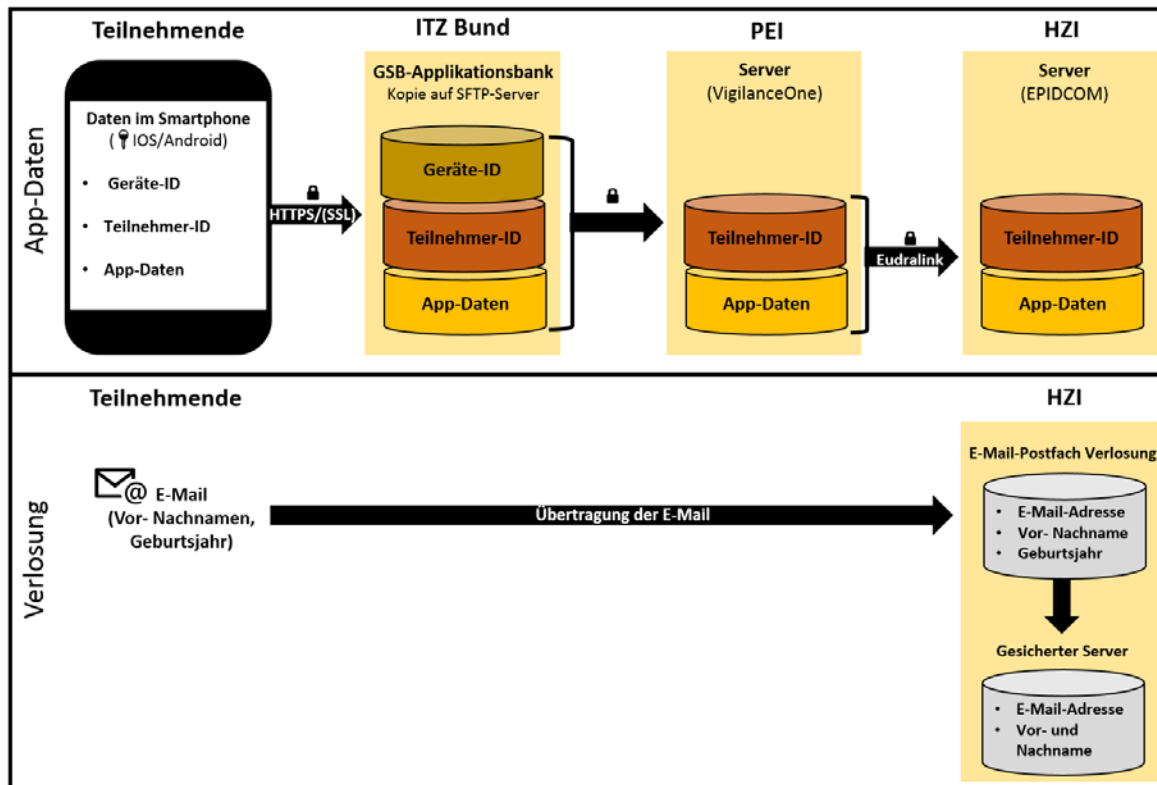


Abbildung 1: Übermittlung der per E-Mail angegebenen Daten zur Teilnahme an der Verlosung

GSB: Government Side Builder-Applikationsbank, ITZ: Informationstechnikzentrum, SFTP: Secure File Transfer Protocol, HZI: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, PEI: Paul-Ehrlich-Institut, App-Daten: Studiendaten, die vom Teilnehmenden in die App eingegeben worden sind

### Übermittlung der in die App eingegebenen Daten (Feedbackfragen)

Die Teilnehmenden haben zudem die Möglichkeit freiwillig ihr Feedback zur App mitzuteilen. Diese Option steht ihnen nach Abschluss der Studie zur Verfügung. Dafür werden die Fragen als Formular in der GSB-Applikationsdatenbank beim ITZ Bund angelegt und über Web-View in die App eingebunden. Die Ergebnisse dieser Fragen werden anschließend ohne Zwischenspeicherung als Text-Mail an das HZI geschickt und von Mitarbeiter/innen des HZI im Projektordner auf dem Laufwerk der Abteilung Epidemiologie (Neon: EPIDCOM) abgelegt. Voraussetzung für das Aufrufen der Feedbackfragen und das Versenden der Antworten durch den Teilnehmenden ist hierbei eine Internetverbindung.

### Datenübertragung der Non-Responder Fragebögen

Die papierbasierten Non-Responder Fragebögen (Originale) werden im HZI von zwei Studienmitarbeiter/innen unabhängig voneinander in eine Microsoft-Excel<sup>®</sup> Datenbank übertragen. Dadurch werden die Daten in elektrischer Form auf dem Laufwerk der Abteilung Epidemiologie (Neon: EPIDCOM) gespeichert. Während der Arbeitsphase werden die Papierfragebögen in einem Büroschrank verschlossen aufbewahrt. Später werden die Originale in einen verschlossenen Schrank im Archivraum der Abteilung Epidemiologie transferiert (siehe 6.5 Datenschutzvorkehrungen).

### 10.3 Technische Maßnahmen

#### **Generierung der Teilnehmer-ID**

Die Generierung der zufallsgenerierten fünf-stelligen Teilnehmer-ID erfolgt durch Studienmitarbeiter/innen des HZI mittels der Software Microsoft-Excel<sup>®</sup> 2010. Hierzu werden zunächst 89.999 fünfstellige Zahlen (von 10.000 bis 99.999) generiert. In einem zweiten Schritt wird jeder einzelnen fünfstelligen Zahl eine zufällige Zahl zugeordnet. Letztes wird anschließend aufsteigend sortiert, wodurch die Reihenfolge der fünfstelligen Zahl ebenfalls zufällig ist.

#### **Schutz vor unbefugtem Zugriff auf die SafeVac-App**

Beim ersten Zugriff auf die App erfolgt einmalig die zufällige Generierung einer internen Zufallsnummer für das Gerät durch die App. Die Zufallsnummer für das Gerät wird verschlüsselt im jeweiligen Smartphone-Speicher der Teilnehmenden abgelegt. Bei Eingaben von Daten in die App, wie z.B. die Meldung von Symptomen, wird die Zufallsnummer für das Gerät auf die Datenbank mitübertragen. Bei jeder Meldung wird überprüft, ob die Zufallsnummer für das Gerät mit der zu der Teilnehmer-ID bekannten Zufallsnummer für das Gerät übereinstimmt, um einen Missbrauch durch mehrere Nutzer zu verhindern. Für die Teilnehmenden ist die Zufallsnummer für das Gerät nicht sichtbar. Die Zufallsnummer für das Gerät beinhaltet weder Information über das verwendete Gerät des Teilnehmenden, noch sonstige personenidentifizierende Daten.

Zusätzlich dazu ist die App *SafeVac* passwortgeschützt. Dies ist als Standardeinstellung eingerichtet (Default-Funktion). Bei der Erstanmeldung werden die Teilnehmenden aufgefordert, ein Passwort einzurichten. Ein Ampelsystem, welches die Sicherheit des Passwortes einstuft, unterstützt den Teilnehmenden hierbei. Sichere Passwörter (von mind. 8 Zeichen Länge und bestehend aus mind. einem Großbuchstaben, einem Kleinbuchstaben,



einem Sonderzeichen und einer Zahl) werden als grün gekennzeichnet. Der Teilnehmende kann auch weniger komplexe Passwörter wählen, wird jedoch davor gewarnt (Ampelsystem). Wenn der Teilnehmende die Default-Funktion „Passwort-Schutz“ ausschaltet, wird er auf die möglichen Konsequenzen hingewiesen. Dadurch wird der Passwortschutz optional. Gegen Brute-Force-Angriffe werden vorübergehende Kontosperrungen implementiert. Diese erfolgt nach drei falschen Eingaben des Passwortes für einen Zeitraum von fünf Minuten. Danach ist das Konto mit dem aktuell gültigen Passwort wieder zugänglich.

## 11 Fristen für die Löschung der Daten

Die schriftlichen unterschriebenen Einwilligungserklärungen zur Studienteilnahme und für die freiwillige Teilnahme an der Verlosung werden im Archiv der Abteilung Epidemiologie am HZI separat und mindestens für die Dauer der Studie, maximal für zehn Jahre aufbewahrt. Nach Ermittlung der Gewinner/innen der Verlosung, werden sowohl die freiwilligen Angaben der E-Mail-Adressen als auch die Vor- und Nachnamen datenschutzkonform gelöscht. Die Postadressen der Gewinner werden unmittelbar nach Versendung des Gewinns datenschutzkonform gelöscht. Das elektronische Löschen erfolgt mittels der Software „Eraser“ Version 6.0.10.2620 mit der Löschmethode „German VSITR 7-passes“.

**Tabelle 2: Fristen für die Löschung/Sperrung der App-Studiendaten nach Studienabschluss**

Speicher der Studiendaten	Fristen
Smartphone	Vier Monate nach Eingabe des Impfzeitpunktes, danach erfolgt eine automatische Sperrung durch die App. Ein Zugriff auf die App ist dann nicht mehr möglich.
GSB-Applikationsdatenbank (ITZ-Bund)	Sechs Monate, Löschung erfolgt durch berechnigte Mitarbeiter/innen des ITZ-Bundes.
SFTP-Server (ITZ-Bund)	Löschung erfolgt täglich durch berechnigte Studienmitarbeiter/innen des PEI
PEI-Server	Keine Löschung vorgesehen (gemäß EU Verordnung (EU 726/2004), Arzneimittelgesetz (§63c)).
HZI-Server	Mind. zehn Jahre (gemäß „Guter wissenschaftlicher Praxis“), Löschung erfolgt durch berechnigte Mitarbeiter/innen des HZI.

ITZ: Informationstechnikzentrum, GSB: Government Side Builder-Applikationsbank, HZI: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, PEI: Paul-Ehrlich-Institut, SFTP: Secure File Transfer Protocol

Gemäß „Guter wissenschaftlicher Praxis“ werden auch die papierbasierten, anonymen Non-Responder Fragebögen (Originale) für mind. 10 Jahre lang aufbewahrt und von Mitarbeiter/innen des HZI vernichtet.

## 12 Widerruf

### **Widerruf der Teilnahme an der Studie**

Die Teilnahme an der Studie erfolgt ausschließlich auf freiwilliger Basis. Bevor die Daten zu Forschungszwecken erhoben werden dürfen, muss eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme der Teilnehmenden vorliegen. Da keine personenidentifizierenden Daten erhoben werden, ist ein Widerruf der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme nicht möglich. Sobald die Teilnehmenden Daten in die App eingegeben haben und eine Internetverbindung besteht, werden die in die App eingegeben Daten erfasst und übertragen. Sowohl in der Einwilligungserklärung als auch im Informationsblatt werden die Teilnehmenden darüber informiert, dass ein nachträgliches Löschen der eingegebenen Daten in der App somit nicht möglich ist. Ein Abbruch der Studienteilnahme kann jedoch jederzeit mithilfe einer Menüoption in der App erfolgen. Zudem ist jegliche Nutzung der App (z.B. Dateneingabe) durch den Teilnehmenden frei bestimm- und entscheidbar.

### **Widerruf der Teilnahme an der Verlosung**

Ein Widerruf der Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Verlosung ist bis zum Ende der Verlosung möglich. Hierfür werden die Teilnehmenden gebeten ihren Wunsch auf Widerruf unter Angaben des Vor- und Nachnamens sowie Geburtsjahres an die E-Mail-Adresse der Studie bis zum Ende der Verlosung mitzuteilen. Diese E-Mail-Adresse finden die Teilnehmenden sowohl im Informationsblatt, in der Einwilligungserklärung als auch innerhalb der App vor.

Ein umfassendes Datenschutz und IT-Sicherheitskonzept wurde in Abstimmung mit dem Datenschutzbeauftragten des HZI erstellt und von diesem geprüft. Parallel wird das Konzept zur Prüfung der Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit vorgelegt.

Verfasser: [REDACTED]

[REDACTED]