

Prospektive Studie zur Sicherheit von Impfstoff(en) gegen Covid-19 und zum Schutz vor Erkrankung mittels Smartphone App
(SaveVac-2)
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)
Studiensekretariat des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI),
Referat Pharmakovigilanz S1, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen,
Tel: 06103-77 1011, E-Mail: Studiensekretariat-S@pei.de

Studienprotokoll

Prospektive Studie zur Sicherheit von Impfstoff(en) gegen Covid-19 und zum Schutz vor Erkrankung mittels Smartphone App

SafeVac 2.0

Version 1.1

13.12.2020

Beteiligte Institute und Mitarbeiter

Projekttitlel	Prospektive Studie zur Sicherheit von Impfstoff(en) gegen Covid-19 und zum Schutz vor Erkrankung mittels Smartphone App
Projektkürzel	SafeVac 2.0
Datum	13.12.2020
	<p>██████████ Paul-Ehrlich-Institut Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten Referat Pharmakovigilanz S1 Paul-Ehrlich-Str. 51-59 Tel.: ██████████ Fax: ██████████ Email: ██████████</p>
	<p>██████████ Paul-Ehrlich-Institut Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten Referat Pharmakovigilanz S1 Paul-Ehrlich-Str. 51-59 Tel.: ██████████ Fax: ██████████ Email: ██████████</p>
	<p>████████████████████████████████████████ Paul-Ehrlich-Institut Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten Referat Pharmakovigilanz S1 Paul-Ehrlich-Str. 51-59 Tel.: ██████████ Fax: ██████████ Email: ██████████</p>
	<p>████████████████████████████████████████ Leiterin der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten Paul-Ehrlich-Institut Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten Paul-Ehrlich-Str. 51-59 Tel.: ██████████ Fax: ██████████ Email: ██████████</p>
	<p>██████████ Paul-Ehrlich-Institut</p>

	<p>Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten Referat Pharmakovigilanz S2 Paul-Ehrlich-Straße 51-59 63225 Langen Tel: [REDACTED] Fax: [REDACTED] E-Mail: [REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED] Paul-Ehrlich-Institut Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten Referat Pharmakovigilanz S1 Paul-Ehrlich-Straße 51-59 63225 Langen Tel: [REDACTED] Fax: [REDACTED] E-Mail: [REDACTED]</p>
Kooperationspartner (App-Entwicklung)	<p>[REDACTED] Materna Information & Communications SE Voßkuhle 37 44141 Dortmund Tel: [REDACTED] Email: [REDACTED]</p>

Inhalt

Zusammenfassung	5
1. Projektziele und Zielgrößen	6
1.1. App zur Erfassung von UE nach COVID-19-Impfung und des Schutzes vor der Erkrankung	6
1.2. Evaluierung der Software/Technologie (App).....	6
2. Hintergrund.....	6
2.1. SARS-CoV-2 und COVID-19	6
3. Material und Methoden	9
3.1. Studiendesign und Studienpopulation	9
3.2. Rekrutierung von Teilnehmern/innen	9
3.3. Beginn, zeitlicher Ablauf, Studiendauer, Erhebung, Studienabschluss	10
3.4. Statistische Analyse.....	12
3.5. Fallzahlschätzung.....	12
3.6. Teilnehmerzahl.....	12
3.7. Vorarbeiten	12
3.8. Technische Kenndaten der App	13
3.9. Datenerfassung mithilfe der SafeVac 2.0-App	13
3.10. Technische Informationen zur Initialisierung der App und zum Meldevorgang	15
3.11. Technische Informationen zur Übermittlung der in die App eingegebenen Daten	15
3.12. Feedback-Fragen	16
3.13. Technische Maßnahmen zum Schutz vor Missbrauch und unbefugtem Zugriff	16
3.14. Fristen für die Löschung der App-Daten nach Studienende	17
3.15. Widerruf der Teilnahme an der Studie	18
3.16. Datenschutz.....	19
4. Ethische / rechtliche Gesichtspunkte	19
5. Anzeige der Studie	19
6. Verwendung der Ergebnisse.....	19
7. Limitationen	20
8. Anlagen	20
9. Literaturverzeichnis.....	21
10. Synopsis	22

Zusammenfassung

Am 11.03.2020 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die SARS-CoV-2-Pandemie erklärt. Anfang Oktober 2020 steht die Corona-Pandemie in Europa vor einer „zweiten Welle“, nachdem die Zahl der täglichen Neuinfektionen dank strikter Kontakt-, Ausgangs- und Reisebeschränkungen und adäquaten Hygienekonzepten bis Ende Mai 2020 in Deutschland und anderen europäischen Staaten stark rückläufig war.

Seit Februar 2020 werden weltweit und auch in Deutschland Impfstoffentwicklungen zum Schutz vor COVID-19 und zur Unterbrechung der Pandemie vorangetrieben. Dabei werden auch neuartige Impfstoffkonzepte z.B. RNA/DNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe und adjuvantierte (rekombinante) Sub-Unit-Impfstoffe in klinischen Prüfungen getestet. Vor diesem Hintergrund ist es möglich, dass 2021 erfolgreich in klinischen Prüfungen getestete Impfstoffe zum Schutz vor COVID-19 zur Verfügung stehen und verimpft werden.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchte bei der Anwendung von einem oder mehreren potenziellen Impfstoffen zum Schutz vor COVID-19 eine prospektive einarmige nicht-interventionelle Kohortenstudie an Erwachsenen (≥ 18 Jahre) durchführen, die mit einem COVID-19-Impfstoff geimpft werden. Die Studie ist Teil einer proaktiven Surveillance der Impfstoffsicherheit. Sie dient dazu, möglichst zeitnah quantitative Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil der Covid-19-Impfstoffe zu erhalten, wobei in Abhängigkeit von der Teilnehmerzahl auch (sehr) seltene und/oder verzögert auftretende unerwünschte Ereignisse detektiert werden können. Zudem soll untersucht werden, wie viele der Teilnehmer/innen keine unerwünschten Ereignisse berichteten, d.h. die Impfung gut vertragen haben. Des Weiteren gibt sie Auskunft über den Schutz vor COVID-19 bei Geimpften innerhalb von 12 Monaten. Die Teilnehmer/innen der Studie sollen die Verträglichkeit der Impfstoffe mittels Smartphone App zu 7 (erste Dosis) bzw. 8 (zweite Dosis) Zeitpunkten innerhalb von 3 bzw. 4 Wochen nach jeder Impfung (erste/zweite Dosis) dokumentieren und dem PEI elektronisch mit einer Zufallsnummer mitteilen. Zusätzlich werden die Teilnehmer/innen nach 6 und 12 Monaten nach ihrem Gesundheitszustand befragt. Außerdem werden sie gebeten, mitzuteilen, ob zwischenzeitlich eine COVID-19-Erkrankung aufgetreten ist und, wenn ja, wie schwer die Erkrankung war. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie können die ermittelten Inzidenzen für unerwünschte Ereignisse im Rahmen einer Observed-versus-Expected (OvE)-Analyse mit alters- und geschlechtsspezifischen Hintergrundinzidenzen dieser Ereignisse in der Bevölkerung verglichen werden, wobei Sicherheitssignale detektiert werden können.

Die neu entwickelte Smartphone App trägt zu einer proaktiven Post-Marketing Surveillance bei, über die mögliche Impfstoffrisiken rasch erkannt, untersucht und minimiert werden können.

1. Projektziele und Zielgrößen

Das Projekt dient der Evaluation der App-gestützten Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) und des Schutzes vor der Krankheit nach der Impfung gegen COVID (Corona virus disease)-19 mit zugelassenen Impfstoffen im Rahmen der Post-Marketing Surveillance in Deutschland.

Daraus resultieren folgende Hypothesen und Zielgrößen:

1.1. App zur Erfassung von UE nach COVID-19-Impfung und des Schutzes vor der Erkrankung

- Erfassung der Art, Schwere, Häufigkeit und des Verlaufs von UE nach COVID-19-Impfung bezogen auf die Anzahl geimpfter Personen (Nenner);
- Erfassung von Zeitintervallen zwischen Impfung und Auftreten von UE („time to onset“) und Dauer von UE mit einem Follow-up-Zeitraum bis zu 4 Wochen nach jeder Impfung;
- Rechallenge, d.h. Wiederauftreten bestimmter UE nach Verabreichen einer weiteren Dosis;
- Detektion (sehr) seltener und/oder verzögert auftretender UE in Abhängigkeit von der Zahl der Teilnehmer/innen;
- Erfassung der Häufigkeit von Impfungen, die nach Covid-19 Impfung keine UE berichteten, d.h. die Impfung gut vertragen haben;
- Erfassung des Schutzes vor Infektion mit SARS-CoV-2 bis zu 12 Monaten nach der letzten Impfung.

1.2. Evaluierung der Software/Technologie (App)

- Die Altersstruktur der Teilnehmer/innen gibt Auskunft über die Akzeptanz der Technologie in verschiedenen Altersgruppen;
- Evaluation der Benutzerfreundlichkeit der App durch die Teilnehmer/innen;
- Evaluation der Hinweise zur Verbesserung der Benutzerfreundlichkeit der App durch die Teilnehmer/innen.

2. Hintergrund

2.1. SARS-CoV-2 und COVID-19

Im Dezember 2019 wurde aus China von Patienten mit Pneumonie unbekanntem Ursprungs berichtet. Das Besondere daran war, dass die Fälle im Vorfeld ihrer Erkrankung Kontakt zu einem Wildtiermarkt in Wuhan, Provinz Hubei, hatten (Zhu et al. 2020; Del Rio und Malani 2020). Nur wenig später wurde ein neuartiges Coronavirus (zunächst provisorisch als 2019-nCoV, später als SARS-CoV-2 bezeichnet) als der Erreger der neuen Lungenerkrankung, COVID-19, identifiziert (Zhu et al. 2020).

Am 30. Januar 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgrund steigender Fallzahlen, nicht nur in China, sondern auch in anderen Ländern den COVID-19-Ausbruch zu einer Gesundheitlichen Notlage mit internationaler Tragweite (Public Health Emergency of International Concern, PHEIC)¹ und am 12.03.2020 zur Pandemie².

Bis 30.09.2020 wurden gemäß COVID-19-Dashboard der Johns-Hopkins University³ weltweit 33.676.272 Infektionen mit SARS-CoV-2 berichtet, davon 1.008.411 mit tödlichem Ausgang. Seit Beginn der Pandemie sind gemäß COVID-19-Dashboard des Robert-Koch-Instituts (RKI)⁴, das auf den aus den Gesundheitsämtern gemäß IfSG übermittelten Meldedaten basiert, insgesamt 289.219 Infektionen mit SARS-CoV-2 in Deutschland bestätigt worden, etwa 256.000 davon sind bereits genesen und 9.488 Patienten sind an der Erkrankung gestorben. Nach einem Rückgang der täglichen Anzahl von Neuinfektionen bis Ende Mai dank strikter Kontakt-, Ausgangs-, und Reisebeschränkungen und eines adäquaten Hygienekonzepts steigen die Fallzahlen nach Lockerung der Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie zurzeit wieder an. Am 30.09.2020 wurden insgesamt 1.798 Neuinfektionen berichtet, während die Zahl Ende Mai noch bei 74 lag.

Das klinische Bild umfasst u.a. Fieber, Schüttelfrost, Husten, Auswurf, Dyspnoe, Pneumonie, Niesen, Rhinorrhö, Halsschmerzen, Geschmacks- und Geruchsverlust, Kopfschmerzen, Myalgie sowie gastrointestinale Symptome wie Diarrhö. Schwer betroffene Patienten entwickeln eine ausgeprägte Hypoxämie und benötigen Sauerstoff oder müssen gar invasiv beatmet werden. Es werden zwar einige Medikamente, z.B. Remdesivir (Beigel et al. 2020) oder Dexamethason (Horby et al. 2020), in der Therapie von schwerkranken COVID-19-Patienten eingesetzt, es gibt aber noch keine kurative Therapie..

Zahlreiche Impfstoff-Entwicklungen laufen weltweit mit hoher Intensität, für einige Impfstoffkandidaten laufen auch bereits klinische Studien an mehreren zehntausende Probanden. Sofern diese Studiendaten positiv sind, könnten Zulassungen von Corona Impfstoffen noch in diesem Jahr erfolgen. Bei der europäischen Arzneimittelzulassung EMA werden erste Anträge zur Prüfung bereits in den kommenden Monaten erwartet.

Ein genaues Datum/ein genauer Zeitraum lässt sich aber noch nicht absehen.

¹ [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))

² <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>

³ <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

⁴ <https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4>

Möglich scheint es aber zu sein, dass es diesmal gelingt, so schnell wie noch nie einen Impfstoff zu entwickeln, der den hohen nationalen und internationalen Qualitätsanforderungen entspricht.

Die Zulassung eines Impfstoffs heißt noch nicht, dass dieser sofort für die gesamte Bevölkerung zur Verfügung stehen wird. Es ist Aufgabe der Ständigen Impfkommision (STIKO) zu priorisieren. Deutschland fördert aktiv sowohl national als auch in enger Zusammenarbeit mit der Europäischen Kommission und den EU-Mitgliedsländern den rechtzeitigen Aufbau von Impfstoff-Produktionskapazitäten in Deutschland und der EU. Dabei werden mit den Impfstoffentwicklern auch Verträge zur ausreichenden Versorgung der Bevölkerung in Deutschland und Europa mit potenziellen COVID-19-Impfstoffen geschlossen.

Neben bewährten Impfstoffkonzepten (inaktivierte Impfstoffe mit/ohne Adjuvans) werden auch neuartige Entwicklungen (Vektor-, DNA-, mRNA-Impfstoffe) vorangetrieben. Erste vielversprechende Resultate zur Sicherheit und Immunogenität in Phase-I/II-Studien wurden bereits publiziert (Mulligan et al. 2020; Folegatti et al. 2020). Einige Impfstoffe haben bereits mit der Phase III begonnen. Dabei ist zu bedenken, dass auch randomisierte klinische Prüfungen als Goldstandard im Hinblick auf die Bewertung der Sicherheit von neuen Impfstoffen Limitierungen unterliegen, auf die schon Rogers im Jahr 1991 hingewiesen hat (Rogers 1991):

- too few subjects: zu wenige Teilnehmer an klinischen Prüfungen, um weniger häufig vorkommende Nebenwirkungen zuverlässig zu erkennen;
- too simple in terms of comorbidities or concomitantly administered drugs: Prüfungsteilnehmer mit geringer Komorbidität werden zumeist bevorzugt in klinische Prüfungen eingeschlossen, um homogene Studienergebnisse zu erzielen;
- too median-aged subject pool: Zumeist werden wenige sehr junge und sehr alte Teilnehmer in klinische Prüfungen einbezogen;
- too narrow a definition of the clinical condition: sehr strikte Ein- und Ausschlusskriterien, um Heterogenität zu verringern;
- too brief period for evaluation: Zumeist ist die Beobachtungsdauer zu kurz, um Nebenwirkungen, die mit einer Verzögerung auftreten sicher zu erfassen.

Diese Limitierungen führen dazu, dass das Nebenwirkungsprofil neuartiger Impfstoffe auf der Basis klinischer Prüfungen vor der Vermarktung nicht vollständig bekannt ist. Um eine Impfkampagne erfolgreich durchführen zu können, sollten im Rahmen einer proaktiven Post-Marketing Surveillance mögliche Impfstoffrisiken rasch erkannt, untersucht und minimiert werden.

Ein wesentliches Element der Post-Marketing Surveillance ist die sogenannte Spontanerfassung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen gemäß §§ 6,8 +11 des Infektionsschutzgesetzes

(IfSG) und § 63 c des Arzneimittelgesetzes (AMG). Neben der unbekannten Dunkelzifferrate (es werden nicht alle UE gemeldet), ist ein wesentlicher Nachteil, dass dem PEI nur Berichte zu UE gemeldet werden, nicht jedoch zur guten Verträglichkeit bei Impfungen (keine UE).

Daher sind Spontanmeldungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen/Impfkomplikationen geeignet, mögliche Risikosignale zu detektieren, allerdings können diese nicht quantifiziert werden, da die Anzahl der verimpften Dosen sowie die absolute Häufigkeit der nicht berichteten UEs unbekannt sind. Auch können keine Aussagen zur Kausalität gemacht werden, da auch zeitlich zufällig mit einer Impfung zusammenfallende UE gemeldet werden. Um die Häufigkeit von UE zu bestimmen und die Assoziation zur Impfung ermitteln zu können, sind zumeist weitere pharmakoepidemiologische Studien unerlässlich.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Studienpopulation

Durchgeführt werden soll eine prospektive einarmige nicht-interventionelle Kohortenstudie mit einem Follow-up-Zeitraum von jeweils 3 bzw. 4 Wochen nach jeder Impfung bzgl. der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen bzw. bis 12 Monate nach der letzten Impfung bzgl. des Schutzes vor der Erkrankung. Die Studienpopulation umfasst erwachsene COVID-19-Impflinge.

3.2. Rekrutierung von Teilnehmern/innen

Es ist geplant, Informationsmaterial, das auf die Studie aufmerksam machen soll, in impfenden Einrichtungen auszulegen. Zu diesem Zweck wird das PEI eine Informationsbroschüre entwerfen, mit deren Hilfe Hintergrund, Methode und Ziele der Studie erklärt werden sollen. Neben einem Flyer zur Studie wird vorab auch der App-Download SafeVac 2.0 zur Verfügung gestellt. Bei Rückfragen zum Studienablauf oder zur Technik bzw. bei technischen Problemen können sich impfende Ärzte/innen oder Nutzer/innen jederzeit telefonisch oder per E-Mail an das PEI wenden. Dieses Informationsmaterial wird auch online auf der PEI Homepage zur Verfügung gestellt. Ferner soll im Deutschen Ärzteblatt auf die Studie aufmerksam gemacht werden.

Einschlusskriterien:

- ≥18 Jahre;
- Deutsch- bzw. Englischsprachigkeit;
- mindestens eine stattgehabte Impfung gegen COVID-19;
- Besitz eines eigenen App-kompatiblen Smartphone (iOS ≥12, Android ≥5.0);
- Einwilligung zur Studienteilnahme (elektronisch in der App);
- Impfung mit einer Dosis eines COVID-19-Impfstoffes innerhalb der letzten 48 Stunden vor Initialisierung der App.

Ausschlusskriterien:

- Handelsname und Chargennummer nicht verfügbar;
- Impfung mit einem COVID-19-Impfstoff >48 Stunden vor Initialisierung der App.

3.3. Beginn, zeitlicher Ablauf, Studiendauer, Erhebung, Studienabschluss

Nach der Planungs- und Entwicklungsphase beginnt die Studie idealerweise mit dem Start der Impfkampagne gegen Infektionen mit SARS-CoV-2 in Deutschland (z.B. 1. Quartal 2021, sobald Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 auf dem deutschen Markt verfügbar sind). Da diese je nach Impfstoffverfügbarkeit vermutlich mehrere Wochen oder sogar Monate dauern wird, sollen Impfungen über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten, maximal 12 Monate, in die Studie eingeschlossen werden. Mit der Planungs- und Entwicklungsphase von etwa 10 Monaten Dauer sowie einer geplanten Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten wird die Studiendauer einschließlich Auswertung und Veröffentlichung mindestens 40 Monate betragen. Der zeitliche Ablauf der Studie ist tabellarisch aufgeführt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Studienablauf

Studienablauf	Zeitpunkt	Inhalt
0. Planung der Studie, Entwicklung der App und Ankündigung der Studie	10 Monate vor Einschluss des/der ersten Studienteilnehmers/in	Planung der Studie unter Zusammenarbeit von PEI (Studienkonzeption) und Materna (App-Entwicklung, technische Unterstützung) Ankündigung der Studie durch: <ul style="list-style-type: none"> • Einladungsschreiben an impfende Ärzte/innen in ausgewählten Kliniken • PEI-Homepage • Bulletin zur Arzneimittelsicherheit • Drug Safety Mail der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) • Artikel im Deutschen Ärzteblatt
1. Rekrutierung der Teilnehmer/innen	Vor und zum Zeitpunkt der COVID-19-Impfung	Rekrutierung: <ul style="list-style-type: none"> • Flyer in Sprechzimmern von impfenden Ärzten/innen in ausgewählten Kliniken • Erwähnen der Studie bei COVID-19-Impfung durch die impfenden Ärzte/innen
2. Download und Nutzung der SAFEVAC-2-App	Der Download ist bereits vor der COVID-19-Impfung möglich und die Nutzung nach Erhalt der ersten oder zweiten COVID-19-Impfung.	Studienpersonal stellt den impfenden Ärzten/innen Informationen (Flyer) zum Download der SAFEVAC-2-App zur Verfügung.
3. Einholung der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme	Vor der Eingabe des Handelsnamens und der Chargennummer nach der COVID-19-Impfung	Einholen der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie von Personen, die die Einschlusskriterien erfüllen und der freiwilligen Studienteilnahme auf elektronischem Wege zustimmen
4. Pflichtangaben für die App-Nutzung	Einmalig nach Installation der App	Pflichtangaben durch Teilnehmer/innen in die App:

		<ul style="list-style-type: none"> • Angaben zu mindestens einer erhaltenen COVID-19-Impfung (Handelsname, Chargennummer, Dosisnummer, Impfdatum, Impfempfehlung der STIKO); • gesamte Impfanamnese gegen COVID-19; • Alter und Geschlecht des/der Teilnehmer/in.
5. Freiwillige Angaben in der App zum Impfling	Einmalig nach Installation der App	<p>Freiwillige Eingaben durch Teilnehmer/innen in die App:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Größe, Gewicht; • anderweitige Impfungen in den letzten 2 Wochen; • Begleiterkrankungen; • Dauermedikation;
6. Freiwillige Angaben in der App zum Auftreten bzw. Ausbleiben von Symptomen nach COVID-19-Impfung, Schutz vor Covid-19	<p>Eindosenimpfstoffe: 1. Dosis: 1 h, 6h, 24 h, 3d, 7d, 2w, 3w, 4w, 6m, 12m nach Impfung</p> <p>Zweidosenimpfstoffe mit 3 Wochen Abstand zwischen der 1. und 2. Dosis: 1. Dosis: 1h, 6h, 24h, 3d, 7d, 2w, 3w nach Impfung; 2. Dosis: 1h, 6h, 24h, 3d, 7d, 2w, 3w, 4w, 6m, 12m nach Impfung</p> <p>Zweidosenimpfstoffe mit 4 Wochen Abstand zwischen der 1. und 2. Dosis: 1. Dosis: 1h, 6h, 24h, 3d, 7d, 2w, 3w, 4w nach Impfung; 2. Dosis: 1h, 6h, 24h, 3d, 7d, 2w, 3w, 4w, 6m, 12m nach Impfung</p>	<p>Freiwillige Dokumentation für einen Zeitraum von 3 bzw. 4 Wochen nach jeder Impfung zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art und Dauer von Symptomen nach COVID-19-Impfung, Ausgang (Outcome) und Folgen der Symptome (Seriousness). <p>Freiwillige Dokumentation nach 6 und 12 Monaten zum Schutz vor COVID-19, wobei die Erkrankung folgendermaßen definiert ist: SARS-CoV-2-Nachweis mittels PCR in respiratorischen Probenmaterialien UND mindestens eines der 3 folgenden Kriterien (CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) COVID-19 Clinical Working Group⁵):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neu auftretende Symptome einer Infektion der unteren Atemwege; ▪ Fieber oder Anamnese eines neu aufgetretenen Fiebers ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$); ▪ Mindestens eines der folgenden Krankheitszeichen einer akuten viralen Infektion: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Myalgien ▪ Schüttelfrost ▪ Geruchs- oder Geschmacksverlust ▪ Kopfschmerzen ▪ Halsschmerzen ▪ Durchfall. <p>Schwere und Dauer der Erkrankung Charakterisierung der Krankheitsschwere (Pneumonie, Beatmungspflicht, Lungeninsuffizienz, ARDS, Sepsis, Multiorganversagen sowie die Dauer der Erkrankung)</p>
7. Ende der Befragung	12 Monate nach dem letzten Impfzeitpunkt	<p>Teilnehmer/innen erhalten über App:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Information zum Ende der Befragung; • Frage zur Zufriedenheit mit der App und • Frage zu Verbesserungsvorschlägen zur App
8. Kodierung	Kontinuierlich ab Import in die Datenbank des PEI (VigilanceOne)	Kodierung der Symptome nach MedDRA
9. Datenaufbereitung	Nach Kodierung	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbereiten der Datensatzstruktur für die statistische Analyse
10. Datenanalyse	Nach Datenaufbereitung	Statistische Analyse

⁵ https://media.tghn.org/articles/COVID-19_Clinical_Endpoint_Case_Definition_V1.0_7_May_20.pdf

11. Veröffentlichung	Nach statistischer Analyse	<ul style="list-style-type: none">• Veröffentlichung der Studienergebnisse möglichst in einer einschlägigen internationalen Fachzeitschrift, danach auf der PEI-Homepage und im Bulletin für Arzneimittelsicherheit
----------------------	----------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3.4. Statistische Analyse

Im Rahmen einer deskriptiven statistischen Analyse werden für quantitative Variablen Median und Spannweite berechnet und für qualitative Variablen absolute und relative Häufigkeiten. Wenn möglich, werden zudem multivariable Verfahren bei der Auswertung verwendet.

Fallzahlen und Personenjahre werden aggregiert und Inzidenzraten berechnet, indem die Anzahl inzidenter Fälle im Beobachtungszeitraum durch die Personenjahre unter Risiko dividiert werden. Dargestellt werden die Inzidenzraten von UE stratifiziert nach Altersgruppe und Geschlecht als Anzahl inzidenter Fälle pro 1000 Personenjahre mit 95%-Konfidenzintervall. Der Schutz vor Erkrankung unter Geimpften kann berechnet werden als $((1 - \text{Anteil Erkrankte unter Geimpften}) * 100)$.

Eine Interimanalyse erfolgt, wenn >3000 Personen verwertbare Angaben bis zu 4 Wochen nach der ersten Impfung (Eindosenschema) bzw. 4 Wochen nach der zweiten Impfung (Zweidosenschema) zum gleichen Impfstoff gemacht haben. Mit dieser Zahl von Impfungen besteht eine 95%ige Wahrscheinlichkeit, auch seltene UE zu detektieren.

Die Datenanalyse erfolgt mithilfe der Statistik-Software SAS, Version 9.4 durch Mitarbeiter/innen des PEI.

3.5. Fallzahlschätzung

Es werden >3000 Impfungen pro Impfstoff benötigt, die bis zum Zeitpunkt 4 Wochen nach 1. Impfung (Eindosenschema) bzw. 4 Wochen nach 2. Impfung (Zweidosenschema) teilgenommen und verwertbare Angaben gemacht haben, um auch selten UE mit 95%iger Sicherheit detektieren zu können.

3.6. Teilnehmerzahl

Die Zahl der Teilnehmer/innen ist nicht begrenzt. Sobald COVID-19-Impfstoffe auf dem deutschen Markt zur Verfügung stehen und die SafeVac 2.0-App adäquat beworben wurde, könnte es zu hohen Download- und Zugriffszahlen kommen. Die Funktionstüchtigkeit der App bei hohen Nutzerzahlen wird im Vorfeld getestet (Durchführung entwicklungsbegleitender Lasttests auf dem Entwicklungssystem, abschließenden Lasttests in der Hosting-Umgebung des ITZ-Bund).

3.7. Vorarbeiten

Die App-Entwicklung für COVID-19-Impfstoffe fußt auf der bereits vorhandenen Version SafeVac 1.0 der GSB-basierten App, die in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektiologie in Braunschweig zur Erfassung von Symptomen nach betriebsärztlicher Influenza-Impfung entwickelt wurde. Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) befürwortete 2017 dieses Pilotprojekt. Auch die online-basierte Erfassung unerwünschter Impfreaktionen wurde bereits 2017 als GSB-

Webseite umgesetzt, sodass mit der geplanten Weiterentwicklung der GSB-basierten SafeVac-App weiterhin Synergien genutzt werden.

3.8. Technische Kenndaten der App

Die App ist eine Smartphone App als Weiterentwicklung der GSB-basierten SafeVac 1.0 App. Sie kann vom Nutzer somit an jedem Ort flexibel genutzt werden. Die App wendet sich an Impflinge.

Die App wird als Cross-Plattform App⁶ für die Betriebssysteme iOS (Apple) und Android (Google) entwickelt.

Die App unterstützt die folgenden Betriebssystem-Versionen:

- iOS: Unterstützung der Versionen iOS 12 und iOS 13 sowie die aktuelle Version iOS 14
- Android: Unterstützung der Versionen ab 5.0 bis 9.0 sowie die aktuelle Version 10.0

Im Zuge der Umsetzung werden für die Betriebssysteme iOS und Android die folgenden beiden Referenzgeräte eingesetzt:

- iPhone XS
- Google Pixel 2

Mit der Kombination von Geräten und Betriebssystemen (und deren Versionen) soll repräsentativ eine Menge abgedeckt werden, die der tatsächlichen Verbreitung der Geräte entspricht. Es soll sichergestellt werden, dass der größte Teil der Nutzer die App exakt so sieht, wie sie konzipiert wurde. Auf anderen Smartphones und Betriebssystemversionen kann es zu Abweichungen zur Konzeptionsreferenz kommen.

Die mit der App erfassten Daten werden über eine noch zu implementierende Schnittstelle von den Servern des ITZBund in die PEI-Nebenwirkungsdatenbank geschrieben. Die aus der App stammenden unerwünschten Ereignisse werden speziell gekennzeichnet, damit eine separate Auswertung möglich ist.

Die App ist zweisprachig in deutscher und englischer Sprache.

Für das Einstellen der App in den App Store von Apple bzw. in den Play Store von Google wird das bestehende Benutzerkonto des PEI erneuert.

3.9. Datenerfassung mithilfe der SafeVac 2.0-App

Die native SafeVac 2.0 (Version: iOS ≥ 12 , Android ≥ 5.0) 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 COVID-19-Impfung erfolgen. Der Impfling initialisiert die Teilnahme an der Studie mit Eingabe des Impfstoffnamens (Handelsname), der Chargennummer, der Dosisnummer, des Impfdatums (diese Angaben sind

⁶ Cross-Plattform App – Genutzt wird das Flutter Framework. Dabei wird eine Code Basis mit der Programmiersprache Dart generiert. Diese wird durch einen Transpiler dann in die native Sprache des jeweiligen Betriebssystems übersetzt.

vom Praxispersonal in den Impfpass bzw. Impfzertifikat eingetragen worden oder sind vom Sticker abzulesen, der in den Impfpass eingeklebt wurde) und der Impfpfempfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO. Grund für die Impfung). Nach erfolgter Eingabe von Handelsnamen und gültiger Chargennummer wird serverseitig eine eindeutige Fall-ID generiert und dem anfragenden Smartphone mitgeteilt. Die Fall-ID wird als eine UUID der Version 4 (vgl.

[https://de.wikipedia.org/wiki/Universally_Unique_Identifier#\(Pseudo\)zuf%C3%A4llig_generierte_UUIDs_\(Version_4\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Universally_Unique_Identifier#(Pseudo)zuf%C3%A4llig_generierte_UUIDs_(Version_4))) erzeugt, ohne Daten vom anfragenden Smartphone zu verwenden. Obwohl es dabei schon eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für Dubletten gibt, wird anschließend in der Datenbank nachgesehen, ob sie nicht schon verwendet wird. Ggf. wird dann eine neue UUID erzeugt.

Innerhalb der SafeVac 2.0-App müssen die Teilnehmer/innen noch die Nutzungsbedingungen (enthält Informationen zum Datenschutz) akzeptieren und der freiwilligen Studienteilnahme zustimmen. Es müssen keine personenbezogenen Daten wie Name, Vorname, Adresse oder Telefonnummer eingegeben werden. Die Teilnahme an der Studie kann auch noch nach Gabe der zweiten Dosis begonnen werden. In diesem Fall wird die Initialisierung mit Eingabe des Handelsnamens, der Chargennummer, der Dosisnummer, des Impfdatums sowie der Impfpfempfehlung der STIKO für die zweite Dosis durchgeführt. Informationen zum Impfstoff, der bei der ersten Dosis verwendet wurde, dem Impfzeitpunkt (Impfdatum) und zur Verträglichkeit der ersten Dosis werden in diesem Fall retrospektiv erhoben, zur Verträglichkeit der zweiten Dosis läuft die Befragung prospektiv ab. Pflichtangaben durch Teilnehmer/innen in die App umfassen Angaben zu den erhaltenen COVID-19-Impfungen (Handelsname, Chargennummer, Dosisnummer, Impfdatum, Impfpfempfehlung der STIKO) sowie Alter und Geschlecht des/der Teilnehmer/in. Des Weiteren wird der/die Nutzer/in aufgefordert, auf freiwilliger Basis anderweitige Impfungen in den letzten 2 Wochen, Begleiterkrankungen und Dauermedikation, Größe und Gewicht einzutragen (s. Anlagen 1 und 2). Das Auftreten bzw. Ausbleiben von Symptomen soll ebenfalls auf freiwilliger Basis anhand der App über einen Zeitraum 3 bzw. 4 Wochen nach jeder Impfung dokumentiert werden. Zudem soll der/in Nutzer/in 6 und 12 Monate nach dem letzten Impfzeitpunkt dazu befragt werden, ob eine COVID-19-Erkrankung aufgetreten ist und, wenn ja, wie lange sie gedauert hat und wie schwer sie war.

Die Teilnehmer/innen können in der App optional bestätigen, dass sie mit dem Erhalt von Erinnerungsbenachrichtigungen durch die App einverstanden sind (Default: aktiviert). Wenn die Studienteilnehmer/innen dieser Option zugestimmt haben, werden sie in regelmäßigen Abständen, zunächst in kürzeren und später in längeren Intervallen, mithilfe von Erinnerungsbenachrichtigungen (Local Notifications) befragt, ob und wann Symptome aufgetreten sind, wie lange die Symptome angedauert haben. Dabei erfasst die App zusätzlich das Datum und die Uhrzeit der Eintragung. Der Zeitpunkt der ersten LocalNotification wird vom/von dem/der Teilnehmer/in durch die Eintragung des Impfzeitpunktes (Datum und Uhrzeit) bestimmt. Über ein Icon im Hauptmenü gelangt der/die Nutzer/in zu weiteren Funktionen der App, wie z.B. eine Übersicht der eingegebenen Daten und Kontaktmöglichkeiten (Telefonnummer und E-Mail-Adresse des Paul-Ehrlich-Institutes, Information über weitere Meldewege bei Auftreten von möglichen UEs). Das E-Mail-Postfach der Studie steht unter anderem bei technischen Störungen, Fragen zu der App oder Studie zur Verfügung. Bei Fragen bezüglich

Symptomen werden die Teilnehmer/innen an ihre(n) Arzt/Ärztin und an eine PEI-Hotline verwiesen. Nach erfolgter Teilnahme an der Studie bzw. beim Studienabbruch werden die Teilnehmer/innen zusätzlich noch nach der Zufriedenheit mit der App sowie nach Verbesserungsvorschlägen dazu gefragt (s. Anlagen 1 und 2).

3.10. Technische Informationen zur Initialisierung der App und zum Meldevorgang

Die Meldungen eines/r Teilnehmers/in werden in der App verschlüsselt auf dem jeweiligen mobilen Endgerät abgelegt (s. Anlage 3). Hierbei werden die Verschlüsselungsmechanismen von iOS und Android eingesetzt. Bei jedem Aufruf der App stehen die bisherigen Angaben eines Teilnehmers auch ohne einen externen Zugriff auf ein anderes System (und damit ohne eine Internetverbindung) zur Verfügung.

3.11. Technische Informationen zur Übermittlung der in die App eingegebenen Daten

Falls die Teilnehmer/innen der Notification-Funktion zugestimmt haben, erhalten sie in regelmäßigen Abständen Local Notifications, in denen sie nach dem Auftreten bzw. Ausbleiben von Symptomen gefragt werden (s. Anlage 3). Diese Notifications werden nicht vom Apple- oder Google Server verschickt, sondern lokal von dem genutzten Smartphone. Die von den Teilnehmern/innen 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 Teilnehmer/innen auch ohne eine Internetverbindung zur Verfügung, da sie verschlüsselt im Gerätespeicher liegen. Bei einer Deinstallation der App werden die im Gerätespeicher liegenden Daten gelöscht.

Die Übertragung der Daten vom Speicher des Smartphones zur intermediären Datenbank (Government Site Builder-Applikationsdatenbank) des ITZBund geschieht, sobald eine Internetverbindung besteht (Abbildung 1). Die Kommunikation zwischen dem Smartphone und dem ITZ-Bund erfolgt über das Kommunikationsprotokoll HTTPS (SSL). Bevor die Daten übermittelt werden, wird geprüft, ob die Fall-ID gültig ist. Wenn die Fall-ID vom Server nicht als gültig erkannt wird, findet kein Transfer von Daten statt. Die Daten in der intermediären Datenbank werden einmal täglich als JSON-Datei in ein Verzeichnis auf einen SFTP-Server kopiert. Dieses Verzeichnis ist passwortgeschützt. Das PEI hat die Zugriffsberechtigung auf das Verzeichnis, ruft täglich die Daten über das „Pull-Prinzip“ auf und pflegt diese in die Arzneimittelsicherheitsdatenbank des PEI ein. Die Kommunikation zwischen der GSB-Applikationsdatenbank und dem PEI erfolgt über die Netze des Bundes (NdB) und zusätzlich per SFTP.

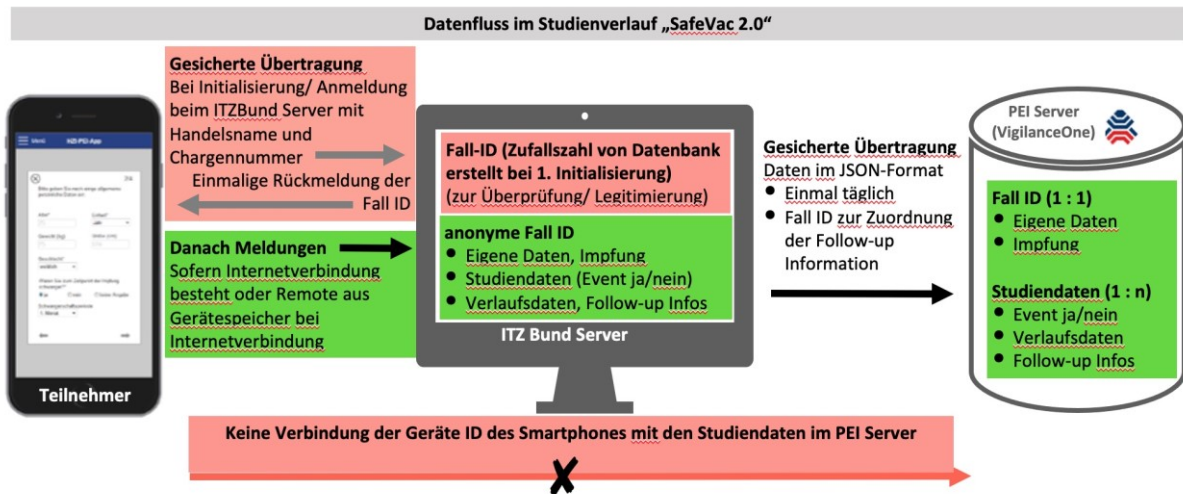


Abbildung 1: Datenübermittlung

Das Verfahren wurde im Zuge der Implementierung angepasst und im Sinne der Datensicherheit optimiert. Der Hauptgrund für diese Änderung ist die Absicherung vor unbefugter Datenlieferung in die ITZBund- und damit die PEI-Datenbank: also Gründe der Datensicherheit. Nach dem neuen Verfahren erzeugt der GSB-Server bei der Anfrage der App nach der Gültigkeit der von der Nutzerin bzw. dem Nutzer eingegebenen Chargennummer im Falle der Gültigkeit der Chargennummer serverseitig eine Fall-ID. Diese Fall-ID wird allein serverseitig ermittelt und enthält keinerlei Daten des anfragenden Smartphones. Das nach der Gültigkeit der Chargennummer anfragende Smartphone erhält somit vom Server eine Fall-ID und verwendet diese für zukünftige Meldungen an den Server. Nach diesem neuen Verfahren geht die Geräte-Nummer in keiner Weise in die Ermittlung der Fall-ID ein. Generell erfolgt die Zurückweisung von Anfragen immer dann, wenn diese nicht mit einer korrekten Fall-ID legitimiert werden. Hierbei wird der http Request mit einem entsprechendem HTTP Status Code quittiert. Auch die Anfrage zum Erzeugen einer Fall-ID mit einer ungültigen Chargennummer wird mit einem entsprechenden Status Code quittiert.

HTTP Hyper Text Transfer Protocol, ITZ: Informationstechnikzentrum, PEI: Paul-Ehrlich-Institut

3.12. Feedback-Fragen

Die Studienteilnehmer/innen haben zudem die Möglichkeit, freiwillig im Abschlussdialog Angaben zu ihrer Zufriedenheit mit der App sowie Verbesserungsvorschläge zu machen. Hierzu kann in einer Auswahlliste zwischen verschiedenen Bewertungen die Zufriedenheit mit der App gewählt werden: sehr zufrieden, zufrieden, weniger zufrieden, unzufrieden. Zusätzlich können in einem Freitextfeld Verbesserungsvorschläge der Nutzerin oder des Nutzers mitgeteilt werden.

3.13. Technische Maßnahmen zum Schutz vor Missbrauch und unbefugtem Zugriff

Schutz vor unbefugtem Zugriff auf die SafeVac 2.0-App

Serverseitig werden nur Meldungen einer gültigen Fall-ID akzeptiert. Die Fall-ID wird serverseitig erzeugt und dem anfragenden Smartphone bei der Eingabe der ersten Impfdosis auf Basis von Handelsnamen und gültiger Chargennummer des Impfstoffs mitgeteilt. Alle folgenden Meldungen müssen jeweils eine gültige Fall-ID haben. Hierdurch wird erreicht, dass die Datenbank nicht mit falschen Fall-IDs unbefugter Nutzer gefüllt werden kann. Meldungen in die Datenbank sind immer nur unter Angabe einer gültigen Fall-ID möglich.

Passwortschutz

Zusätzlich dazu kann die SafeVac 2.0-App optional passwortgeschützt werden. Dies ist als Standardeinstellung deaktiviert (Default-Funktion). Bei der Erstanmeldung werden die Teilnehmer/innen aufgefordert, ein Passwort einzurichten. Zusätzlich wird darauf aufmerksam gemacht, dass bei Vergessen des Passworts kein Zugriff auf die App mehr besteht, denn das Passwort kann aus Datenschutzgründen nicht zurückgesetzt werden (dafür wäre ein persönlicher Account und eine E-Mail-Adresse notwendig, was beides aus Datenschutzgründen nicht besteht). Ein Ampelsystem, welches die Sicherheit des Passwortes einstuft, unterstützt den/die Teilnehmer/in 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/die Teilnehmer/in kann auch weniger komplexe Passwörter wählen, wird jedoch davor gewarnt (Ampelsystem). Ein Passwort muss mindestens aus 4 Zeichen bestehen. 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.

3.14. Fristen für die Löschung der App-Daten nach Studienende

Tabelle 2 gibt einen Überblick über Fristen für die Löschung/Sperrung der App-Studiendaten nach Studienabschluss.

Tabelle 1: Fristen für die Löschung/Sperrung der App-Studiendaten nach Studienabschluss

Speicher der Studiendaten	Fristen
Smartphone	Der/die Teilnehmer/in hat bis 4 Wochen nach der letzten Befragung (13 Monate nach der letzten Impfung) Lesezugriff auf die App-Daten, danach erfolgt eine automatische Sperrung durch die App. Die von den Nutzerinnen und Nutzern eingegebenen Daten können dann nicht mehr eingesehen werden. Die App kann nur noch deinstalliert werden.
GSB-Applikationsdatenbank (ITZ-Bund)	13 Monate, Löschung erfolgt durch berechtigte Mitarbeiter/innen des ITZ-Bundes
SFTP-Server (ITZ-Bund)	Löschung erfolgt täglich durch berechtigte Mitarbeiter/innen des Studiensekretariats im PEI
PEI-Server	Keine Löschung vorgesehen (gemäß EU Verordnung (EU 726/2004), Arzneimittelgesetz (§63c))

ITZ: Informationstechnikzentrum, GSB: Government Side Builder-Applikationsbank, PEI: Paul-Ehrlich-Institut, SFTP: Secure File Transfer Protocol

3.15. 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 elektronische Einwilligung zur Teilnahme an der Studie vorliegen. Sobald die Teilnehmer/innen Daten in die App eingegeben haben und eine Internetverbindung besteht, werden die in die App eingegebenen Daten erfasst und mit einer Zufallsnummer übertragen. Über die Option „Daten löschen“ haben Teilnehmer/innen aber auf Wunsch die Möglichkeit, ihre erfassten Daten löschen zu lassen. Hierzu wird der entsprechende Datensatz – ermittelt anhand der Fall-ID, die übergeben wird – in der Datenbank des ITZBund gelöscht. Auch in der PEI-Datenbank ist das Löschen der Inhalte möglich, allerdings bleibt der „leere“ Datensatz der Fall-ID mit Angabe des Grundes für die Löschung erhalten. Zudem ist jegliche Nutzung der App (z.B. Dateneingabe) durch den/die Teilnehmer/in frei zu bestimmen und zu entscheiden.

Die Möglichkeit, zu jedem Zeitpunkt nicht mehr an der Studie teilnehmen zu können und dass dann aufgrund dieser Meldung die bislang erhobenen Daten des jeweiligen Teilnehmers gelöscht werden, kommt einem Widerruf in der Praxis gleich.

Unter Löschung der Daten, die von der SafeVac App mittels Smartphone an die Applikationsdatenbank des ITZBundes übertragen werden und dann die PEI Datenbank übermittelt werden, muss zwischen einem Datensatz unterschieden werden, der eine unerwünschte Reaktion nach Impfung enthält (entspricht der Verdachtsmeldung einer unerwünschten Impfreaktion an das PEI) und solchen Datensätzen, die keine unerwünschten Reaktionen enthalten. Damit die Informationen aus der SafeVac App klassifiziert werden können, werden die eingegangenen Datensätze in einem speziellen Verzeichnis der PEI-Datenbank gespeichert und nach den entsprechenden Inhalten, Vorliegen einer Nebenwirkung oder nicht, sortiert.

Alle Datensätze, die den Mindestkriterien einer Verdachtsmeldung einer Nebenwirkung entsprechen, werden gemäß den Vorschriften des § 62 Arzneimittelgesetz und der im PEI geltenden Verfahrensanweisung (S-S1-VA-006, Dokumentation und Bearbeitung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Impfreaktionen) bearbeitet. Sobald die Verdachtsmeldung einer Nebenwirkung als valide klassifiziert ist, wird diese Verdachtsmeldung in der PEI Datenbank dokumentiert und mit einer neuen, eindeutigen Worldwide Case ID (entspricht der PEI-Fallnummer) versehen, die nicht der zufälligen Meldenummer entspricht. Unter dieser PEI-Fallnummer wird die Verdachtsmeldung dann elektronisch an die Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) entsprechend den Verpflichtungen nach dem Arzneimittelgesetz und in einem gesetzlich vorgeschriebenen Format (ICH E2B (R3)) gesendet.

Es gibt verschiedene Gründe, eine Meldung zu Löschen (siehe EMA Good Vigilance Practice Module VI, 28 July 2017, EMA/873138/2011 Rev 2*). Ein Teilnehmer der Smartphone App Studie kann jederzeit ohne Angabe von Gründen die Löschung eines Verdachtsfalles in der PEI Datenbank (Nullifizieren) erwirken. In diesem Fall werden die Inhalte der betreffenden Verdachtsmeldung vollständig gelöscht. Die zugeordnete Fallnummer bleibt jedoch bestehen und wird mit einem Vermerk versehen, der den Zeitpunkt und den Grund der Löschung beschreibt. Sofern eine Meldung an die europäische Nebenwirkungsdatenbank bei der EMA gegangen ist (im Fall einer unerwünschten Reaktion), beantragt das PEI auch dort eine Lösung aller Inhalte der Meldung unter Angabe des

Grundes für die Löschung. Die EMA verfährt nach dem gleichen Verfahren und versieht die PEI-Fallnummer mit dem Kommentar zum Grund der Löschung. Am Ende sind bei einer Nullifizierung eines Falls alle Verdachtsfallbezogenen Informationen aus der PEI-Datenbanken und der EMA-Datenbank gelöscht.

3.16. Datenschutz

Da die Fall-ID automatisch bei Eingabe der Pflichtfelder erstellt wird und keine personenbezogenen Daten eingegeben werden, ist eine Re-Identifizierung von Teilnehmer/innen nicht möglich.

Der Übertragungsweg erfasster Meldungen aus der App in die Nebenwirkungsdatenbank des PEI orientiert sich an dem Übertragungsweg der Meldungen aus dem Internetauftritt „Online-Meldung von Nebenwirkungen“ (<https://nebenwirkungen.bund.de> bzw. https://nebenwirkungen.pei.de/nw/DE/home/home_node.html).

Bei der Erstellung des Datenschutzkonzeptes wurde das PEI durch den Datenschutzbeauftragten des PEI und den Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) beraten.

4. Ethische / rechtliche Gesichtspunkte

Die Befragung wurde durch die zuständige Ethik-Kommission berufsethisch und berufsrechtlich beraten. Eine Versicherung der Teilnehmer/innen ist nicht erforderlich, da es sich nicht um eine Interventionsstudie handelt.

5. Anzeige der Studie

Im Sinne des AMG handelt es sich um eine Anwendungsbeobachtung. Die Anzeige gemäß § 67 Abs. 6 Arzneimittelgesetz erfolgt durch das PEI.

6. Verwendung der Ergebnisse

- Die Inzidenzen v.a. der UE, die nicht in die Fachinformation des jeweiligen COVID-19-Impfstoffs aufgenommen wurden, werden im Rahmen einer Observed-versus-Expected (OvE) –Analyse mit den alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzen dieser Ereignisse in der Bevölkerung verglichen. Diese sog. „Hintergrundinzidenzen“ erhält das PEI aus einem anderen Projekt mit dem Robert Koch-Institut bzw. bezieht sie über das Statistische Bundesamt.
- Deskriptiver Vergleich der über die App erfassten UE mit den Verdachtsfallmeldungen aus dem bestehenden Meldesystem
- Mit den Schätzern zum Schutz vor Erkrankung unter Geimpften kann man eine Impfeffektivität ermitteln. Dazu werden zusätzlich externe Daten zum Schutz vor Erkrankung unter Nicht-Geimpften benötigt, z.B. aus dem gemeinsamen Projekt von RKI und PEI „Krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen im Alter von 18 bis 85 Jahren“ (multizentrische prospektive Fall-Kontroll-Studie).

- Die Ergebnisse sollen in einem „peer-reviewed“ Journal (PEI) veröffentlicht werden.
- Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sollen zeitnah der Ständigen Impfkommission (STIKO) sowie der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Verfügung gestellt werden.
- Das Konzept der App-gestützten Erfassung von Nebenwirkungen könnte zur Verbesserung der Impfstoffsicherheit auf alle in Deutschland angebotene Impfungen übertragen werden.

7. Limitationen

- Da die Datenerhebung keine personenbezogenen Daten umfasst, können keine Informationen nacherhoben werden. Damit ist es, abgesehen von in die App integrierten automatisierten Plausibilitätschecks, nicht möglich Implausibilitäten durch Queries (Nachfragen) auszuräumen oder fehlende Werte nachzutragen.
- Unklar ist, inwieweit ältere Personen im Umgang mit der Smartphone- und App-Technik vertraut und bereit sind, an einer Studie, die diese Technik einsetzt, teilzunehmen.
- Möglicherweise fällt besser gebildeten Personen die Benutzung von Smartphones und App leichter, sodass Personen mit höherem Bildungsabschluss möglicherweise eher an einer solchen Studie teilnehmen würden. Ein Risiko für Selektionsbias bestünde dann, wenn besser gebildete Personen ein anderes Berichtsverhalten in Bezug auf UE zeigen als weniger gebildete Personen.

8. Anlagen

Anlage 1 PEI-SafeVac-2.0-App-Konzept-2020-10-05.pdf

Anlage 2 03-SafeVacV2-App-Spezifikation-Eingabefelder_2020-11-28.xlsx

Anlage 3 Ergänzende Texte zur App Spezifikation 2020-12-22.pdf

9. Literaturverzeichnis

- Beigel, John H.; Tomashek, Kay M.; Dodd, Lori E.; Mehta, Aneesh K.; Zingman, Barry S.; Kalil, Andre C. et al. (2020): Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. In: The New England journal of medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
- Del Rio, Carlos; Malani, Preeti N. (2020): 2019 Novel Coronavirus-Important Information for Clinicians. In: JAMA. DOI: 10.1001/jama.2020.1490.
- Fan, Guohui; Tu, Chao; Zhou, Fei; Liu, Zhibo; Wang, Yeming; Song, Bin et al. (2020): Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. In: The European respiratory journal. DOI: 10.1183/13993003.02113-2020.
- Folegatti, Pedro M.; Ewer, Katie J.; Aley, Parvinder K.; Angus, Brian; Becker, Stephan; Belij-Rammerstorfer, Sandra et al. (2020): Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. In: The Lancet 396 (10249), S. 467–478. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
- Horby, Peter; Lim, Wei Shen; Emberson, Jonathan R.; Mafham, Marion; Bell, Jennifer L.; Linsell, Louise et al. (2020): Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. In: The New England journal of medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
- Mulligan, Mark J.; Lyke, Kirsten E.; Kitchin, Nicholas; Absalon, Judith; Gurtman, Alejandra; Lockhart, Stephen et al. (2020): Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. In: Nature.
- Rogers, A. S.: Unintended drug effects: Identification and attribution. In: Pharmacoepidemiology: An Introduction, Bd. 1991, S. 64–74.
- Zhu, Na; Zhang, Dingyu; Wang, Wenling; Li, Xingwang; Yang, Bo; Song, Jingdong et al. (2020): A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. In: The New England journal of medicine 382 (8), S. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

10. Synopse

Titel	Prospektive Studie zur Sicherheit von Impfstoff(en) gegen COVID-19 und zum Schutz vor Erkrankung mittels Smartphone App
Akronym	SafeVac 2.0
Design	Prospektive einarmige nicht-interventionelle Kohortenstudie
Ziele, Fragestellung(en)	<p>Das Projekt dient der Evaluation der App-gestützten Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) und des Schutzes vor der Krankheit nach der Impfung gegen COVID (Corona virus disease)-19 mit zugelassenen Impfstoffen im Rahmen der Post-Marketing Surveillance in Deutschland:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der Art, Schwere, Häufigkeit und des Verlaufs von UE nach COVID-19-Impfung bezogen auf die Anzahl geimpfter Personen (Nenner); • Erfassung von Zeitintervallen zwischen Impfung und Auftreten von UE („time to onset“) und Dauer von UE mit einem Follow-up-Zeitraum bis zu 4 Wochen nach jeder Impfung; • Rechallenge, d.h. Wiederauftreten bestimmter UE nach Verabreichen einer weiteren Dosis; • Detektion (sehr) seltener und/oder verzögert auftretender UE in Abhängigkeit von der Zahl der Teilnehmer/innen • Erfassung der Häufigkeit von Impfungen, die nach Covid-19 Impfung keine UE berichteten, d.h. die Impfung gut vertragen haben; • Erfassung des Schutzes vor Infektion mit SARS-CoV-2 bis zu 12 Monaten nach der letzten Impfung. <p>Des Weiteren dient die Studie der Evaluierung der Software/Technologie (App).</p>
Kooperation (App-Entwicklung)	Materna Information & Communications SE Voßkuhle 37 44141 Dortmund
Studienkollektiv	Erwachsene COVID-19-Impflinge
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 Jahre; • Deutsch- bzw. Englischsprachigkeit; • mindestens eine stattgehabte Impfung gegen Covid-19; • Besitz eines eigenen App-kompatiblen Smartphone (IOS ≥12, Android ≥5.0) • Einwilligung zur Studienteilnahme (elektronisch in der App);

	<ul style="list-style-type: none"> • Impfung mit einer Dosis eines COVID-19-Impfstoffes innerhalb der letzten 48 Stunden vor Initialisierung der App.
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Handelsname und Chargennummer nicht verfügbar; • Impfung mit einem COVID-19-Impfstoff >48 Stunden vor Initialisierung der App.
Parameter	COVID-19-Impfstoff (Handelsname, Chargennummer, Dosisnummer, Impfdatum, Impfpflichtempfehlung der STIKO), gesamte Impfanamnese gegen COVID-19, anderweitige Impfungen in den letzten 2 Wochen, demografische Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht), Begleiterkrankungen, Dauermedikation, UE innerhalb von 3 bzw. 4 Wochen nach COVID-19-Impfung, Ausgang (Outcome) und Folgen der Symptome (Seriousness); stattgehabte SARS-CoV2-Infektion trotz Impfung innerhalb von 12 Monaten nach der 2. Impfung; Schwere und Dauer von COVID-19, Zufriedenheit mit der App und Verbesserungsvorschläge dazu.
Erhebungszeitpunkte	Zu folgenden Zeitpunkten werden Abfragen gemacht: Eindosenschema-Impfstoffe: 2. Dosis: 1 h, 6h, 24 h, 3d, 7d, 2w, 3w, 4w, 6m, 12m nach Impfung; Zweidosenimpfstoffe mit 3 Wochen Abstand zwischen der 1. und 2. Dosis: 3. Dosis: 1 h, 6 h, 24 h, 3d, 7d, 2w, 3w, 4. Dosis: 1 h, 6 h, 24 h, 3d, 7d, 2w, 3w, 4w, 6m, 12m; Zweidosenimpfstoffe mit 4 Wochen Abstand zwischen der 1. und 2. Dosis: 3. Dosis: 1 h, 6 h, 24 h, 3d, 7d, 2w, 3w, 4w, 4. Dosis: 1 h, 6 h, 24 h, 3d, 7d, 2w, 3w, 4w, 6m, 12m.
Fallzahlschätzung	Es werden >3000 Impfungen pro Impfstoff benötigt, die bis zum Zeitpunkt 4 Wochen nach 1. Impfung (Eindosenschema) bzw. 4 Wochen nach 2. Impfung (Zweidosenschema) teilgenommen und verwertbare Angaben gemacht haben, um auch seltene UE mit 95%iger Wahrscheinlichkeit detektieren zu können.
Teilnehmerzahl	Die Zahl der Teilnehmer/innen ist nicht begrenzt. Sobald COVID-19-Impfstoffe auf dem deutschen Markt zur Verfügung stehen und die SafeVac 2.0-App adäquat beworben wurde, könnte es zu hohen Download- und Zugriffszahlen kommen. Die Funktionstüchtigkeit der App bei hohen Nutzerzahlen wird im Vorfeld getestet (Durchführung entwicklungsbegleitender Lasttests auf dem Entwicklungssystem, abschließenden Lasttests in der Hosting-Umgebung des ITZ-Bund).
Statistische Analyse	Fallzahlen und Personenjahre werden aggregiert und Inzidenzraten für UE berechnet, indem die Anzahl inzidenter Fälle im Beobachtungszeitraum durch die Personenjahre unter Risiko dividiert werden. Dargestellt werden die Inzidenzraten von UE stratifiziert nach Altersgruppe und Geschlecht als Anzahl inzidenter Fälle pro 1000 Personenjahre mit 95%-Konfidenzintervall. Der Schutz vor Erkrankung unter Geimpften kann berechnet werden als $((1 - \text{Anteil Erkrankte unter Geimpften}) * 100)$.
Zwischenauswertung	Eine Interimanalyse erfolgt, wenn >3000 Personen verwertbare Angaben bis zu 4 Wochen nach der ersten Impfung (Eindosenschema) bzw. 4 Wochen nach der zweiten Impfung (Zweidosenschema) zum gleichen Impfstoff gemacht haben. Mit dieser Zahl von Impfungen besteht eine 95%ige Wahrscheinlichkeit, auch seltene UE zu detektieren.

	<p>Die Datenanalyse erfolgt mithilfe der Statistik-Software SAS, Version 9.4 durch Mitarbeiter/innen des PEI.</p>
Technische Kenndaten der App	<p>Die App ist eine Smartphone App als Weiterentwicklung der GSB-basierten SafeVac 1.0 App. Sie kann vom Nutzer somit an jedem Ort flexibel genutzt werden. Die App wendet sich an Impfinge.</p> <p>Die App wird als native App für die Betriebssysteme iOS (Apple) und Android (Google) entwickelt.</p> <p>Die App unterstützt die folgenden Betriebssystem-Versionen:</p> <ul style="list-style-type: none">• iOS: Unterstützung der Versionen iOS 12 und iOS 13 sowie iOS 14• Android: Unterstützung der Versionen ab 5.0 bis 9.0 sowie 10.0 <p>Im Zuge der Umsetzung werden für die Betriebssysteme iOS und Android die folgenden beiden Referenzgeräte eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none">• iPhone XS• Google Pixel 2 <p>Mit der Kombination von Geräten und Betriebssystemen (und deren Versionen) soll repräsentativ eine Menge abgedeckt werden, die der tatsächlichen Verbreitung der Geräte entspricht. Es soll sichergestellt werden, dass der größte Teil der Nutzer die App exakt so sieht, wie sie konzipiert wurde. Auf anderen Smartphones und Betriebssystemversionen kann es zu Abweichungen zur Konzeptionsreferenz kommen.</p> <p>Die mit der App erfassten Daten werden über eine noch zu implementierende Schnittstelle von den Servern des ITZBund in die PEI-Nebenwirkungsdatenbank geschrieben, aber speziell gekennzeichnet, damit eine separate Auswertung möglich ist.</p> <p>Die App ist zweisprachig in deutscher und englischer Sprache.</p> <p>Für das Einstellen der App in den App Store von Apple bzw. in den Play Store von Google wird das bestehende Benutzerkonto des PEI erneuert.</p>
Initialisierung der App und Melden	<p>Die Meldungen eines/r Teilnehmers/in werden in der App verschlüsselt auf dem jeweiligen mobilen Endgerät abgelegt. Hierbei werden die Verschlüsselungsmechanismen von iOS und Android eingesetzt. Bei jedem Aufruf der App stehen die bisherigen Angaben eines Teilnehmers auch ohne einen externen Zugriff auf ein anderes System (und damit ohne eine Internetverbindung) zur Verfügung.</p> <p>Der/die Teilnehmer/in kann über einen „Umschalter“ bestätigen, dass er/sie mit dem Erhalt von Benachrichtigungen durch die App einverstanden ist. Diese Angabe ist optional und per Default aktiviert.</p>

Datenschutz und Datensicherheit	<p>Da die Fall-ID automatisch bei Eingabe des Handelsnamens und einer gültigen Chargennummer erstellt wird und auch keine personenbezogenen Daten eingegeben werden, ist eine Re-Identifizierung von Teilnehmer/innen nicht möglich.</p> <p>Der Übertragungsweg erfasster Meldungen aus der App in die Nebenwirkungsdatenbank des PEI orientiert sich an dem Übertragungsweg der Meldungen aus dem Internetauftritt „Online-Meldung von Nebenwirkungen“ (https://nebenwirkungen.pei.de/nw/DE/home/home_node.html).</p> <p>Der Zugriff auf die App kann durch eine Passwortabfrage zusätzlich geschützt werden. Die Vergabe eines sicheren Passwortschutzes ist optional. Im Initialisierungsdialog wird die Möglichkeit angeboten, ein Passwort zu setzen. Per Default ist die Funktion deaktiviert.</p>
Vorarbeiten	<p>Die App-Entwicklung für COVID-19-Impfstoffe fußt auf der bereits vorhandenen Version SafeVac 1.0 der GSB-basierten App, die in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektiologie in Braunschweig zur Erfassung von Symptomen nach betriebsärztlicher Influenza-Impfung entwickelt wurde. Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) befürwortete 2017 dieses Pilotprojekt. Auch die online-basierte Erfassung unerwünschter Impfreaktionen wurde bereits 2017 als GSB-Webseite umgesetzt, sodass mit der geplanten Weiterentwicklung der GSB-basierten SafeVac-App weiterhin Synergien genutzt werden.</p>
Verwertung der Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none">• Die Inzidenzen v.a. der UE, die nicht in die Fachinformation des jeweiligen COVID-19-Impfstoffs aufgenommen wurden, werden im Rahmen einer Observed-versus-Expected (OvE)-Analyse mit den alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzen dieser Ereignisse in der Bevölkerung verglichen (alters- und geschlechtsstratifiziert). Diese sog. „Hintergrundinzidenzen“ erhält das PEI aus einem anderen Projekt mit dem Robert Koch-Institut bzw. bezieht sie über das Statistische Bundesamt.• Deskriptiver Vergleich der über die App erfassten UE mit den Verdachtsfallmeldungen aus dem bestehenden Meldesystem;• Mit den Schätzern zum Schutz vor Erkrankung unter Geimpften kann man eine Impfeffektivität ermitteln. Dazu werden zusätzlich externe Daten zum Schutz vor Erkrankung unter Nicht-Geimpften benötigt, z.B. aus dem gemeinsamen Projekt von RKI und PEI „Krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen im Alter von 18 bis 85 Jahren“ (multizentrische prospektive Fall-Kontroll-Studie).• Die Ergebnisse sollen in einem „peer-reviewed“ Journal (PEI) veröffentlicht werden.

	<ul style="list-style-type: none">• Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sollen zeitnah der Ständigen Impfkommission (STIKO) sowie der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Verfügung gestellt werden.• Das Konzept der App-gestützten Erfassung von Nebenwirkungen könnte zur Verbesserung der Impfstoffsicherheit auf alle in Deutschland angebotene Impfungen übertragen werden.
Beginn	Voraussichtlich 1. Quartal 2021, sobald Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 auf dem deutschen Markt verfügbar sind
Dauer	Nach der Planungs- und Entwicklungsphase beginnt die Studie idealerweise mit dem Start der Impfkampagne gegen Infektionen mit SARS-CoV-2 in Deutschland. Da diese je nach Impfstoffverfügbarkeit vermutlich mehrere Wochen oder sogar Monate dauern wird, sollen Impfungen über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten, maximal 12 Monate, in die Studie eingeschlossen werden. Mit der Planungs- und Entwicklungsphase von etwa 10 Monaten Dauer sowie einer geplanten Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten wird die Studiendauer einschließlich Auswertung und Veröffentlichung mindestens 40 Monate betragen.
Personal	½ Epidemiologe (m/w/d), ½ Dokumentationsassistent (m/w/d)
Finanzierung und Durchführung der Studie	Paul-Ehrlich-Institut