



Bundesministerium für Gesundheit · 11055 Berlin

Paul-Ehrlich-Institut
63225 Langen

ausschließlich per E-Mail

Ministerialdirigent

Leiter der Unterabteilung 11
Arzneimittel

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn

POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

TEL +49 (0)30 18 441- [REDACTED]

FAX +49 (0)30 18 441- [REDACTED]

E-MAIL [REDACTED]

113-42002-05

Bonn, 20. Oktober 2020

**Pharmakovigilanz-Analysen von COVID-19 Impfstoffen; Notwendigkeit der pseudonymisier-
ten Zuordnung von Diagnosen zur Impfung sowie zu Nebenwirkungen (Nutzung von GKV- /
KV-Daten)**

Im Rahmen der Entwicklung eines Impfkongzeptes für die COVID-19 Impfungen und der damit
zusammenhängenden Pharmakovigilanz-Analysen benötigt das BMG Informationen

- zur Notwendigkeit einer pseudonymisierten Zuordnung von Diagnosen zur Impfung
und den Nebenwirkungen für die Post-Marketing-Surveillance der COVID-19 Impfstoffe
und
- zur Verfügbarkeit entsprechender Daten.

Bitte berücksichtigen Sie dabei auch die von der EU-Kommission beabsichtigte Forderung nach
einem EU-Impfregister bzw. nach Studien zur Effektivität und Sicherheit der Impfstoffe (s. An-
lage 1).

Ferner wären wir für Informationen dankbar,

- welche Daten bzw. Datensätze zwingend für die Post-Marketing Surveillance der unter-
schiedlichen COVID-19 Impfstoffe benötigt werden und
- wie diese Daten aus Sicht des PEI am zweckmäßigsten und einfachsten erhoben und an
das PEI übermittelt werden könnten.

Unabhängig von der Erhebung der Daten für die COVID-19 Impfstoffe bitte ich um Mitteilung, welche Daten das PEI im Rahmen des Pharmakovigilanz-Monitorings aller auf dem deutschen Markt befindlichen Impfstoffe benötigt, wo diese ggf. bereits verfügbar sind und über welche Wege diese erforderlichen Datensätze dem PEI zur Verfügung gestellt werden könnten.

Darüber hinaus bitte ich, auf die Bedeutung der Krankenversicherungsdaten für die Pharmakovigilanz bei den Impfstoffen allgemein und speziell bei den COVID-19 Impfstoffen einzugehen.

Ihren Bericht erbitte ich bis Mittwoch, **21. Oktober 2020, DS**, auch an das Referatspostfach

██████████.

Im Auftrag

██████████

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An das
Bundesministerium für Gesundheit
53107 Bonn

Per E-Mail an:

Der Präsident

Ansprechpartner/in: [REDACTED]
Telefon: +49 (0) 6103 77- [REDACTED]
Fax: +49 (0) 6103 77- [REDACTED]
De-Mail: pei@pei.de-mail.de

Unser Zeichen: N2.00.01.01/0019#0082

21.10.2020

Pharmakovigilanz-Analysen von COVID-19 Impfstoffen; Notwendigkeit der pseudonymisierten Zuordnung von Diagnosen zur Impfung sowie zu Nebenwirkungen (Nutzung von GKV-/KV-Daten)

Erlass vom: 19.10.2020

Geschäftszeichen: 113-42002-05

Berichtersteller: [REDACTED]

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) nimmt zu den Fragen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) wie folgt Stellung:

Zur 1. Frage des BMG: „Im Rahmen der Entwicklung eines Impfkonzepptes für die COVID-19 Impfungen und der damit zusammenhängenden Pharmakovigilanz-Analysen benötigt das BMG Informationen zur Notwendigkeit einer pseudonymisierten Zuordnung von Diagnosen zur Impfung und den Nebenwirkungen für die Post-Marketing-Surveillance der COVID-19 Impfstoffe und zur Verfügbarkeit entsprechender Daten“

Das PEI schlägt vor, anhand von **anonymisierten**, digitalen Gesundheitsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) bzw. von vier großen Gesetzlichen Krankenkassen (GKV) eine Kohortenstudie zur Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe durchzuführen (sogenannte Sekundärdatenanalyse).

Bei einer (nicht-interventionellen) Kohortenstudie handelt es sich um eine Längsschnittstudie, bei der eine Stichprobe geimpfter Personen und nicht geimpfter Personen hinsichtlich ihres Risikos einer Merkmalsausprägung (Erkrankung / Diagnose) untersucht wird. Hierzu werden über den Untersuchungszeitraum hinweg zu unterschiedlichen Zeitpunkten Daten erhoben. Man kann also in einer Kohortenstudie z.B. das Risiko einer transversen Myelitis oder anderer Erkrankungen in einer geimpften Gruppe im Vergleich einer ungeimpften Gruppe, die hinsichtlich bestimmter Merkmale der exponierten Gruppe ähnlich ist



(matching), untersuchen. Die klinischen Prüfungen des AstraZeneca COVID-19 Impfstoffes sind kurzfristig wegen zwei Fällen einer transversen Myelitis zum Ruhen gebracht worden. Laut Angaben in der internationalen Datenbank über klinische Prüfungen „clinicaltrials.gov“, Stand 21.10.2020, wurde die Phase III Klinische Prüfung in den USA mit diesem Impfstoff noch nicht gestartet („not yet recruiting“)¹. Da es sich bei der transversen Myelitis um eine sehr seltene Erkrankung handelt, wäre es sinnvoll, für diesen Impfstoff die Diagnose einer transversen Myelitis nach der Zulassung weiter zu untersuchen.)

Eine Kohortenstudie unter Nutzung von Sekundärdaten, z.B. elektronische Gesundheitsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen / der gesetzlichen Krankenkassen, hat dabei gegenüber einer Primärdatenanalyse (klinische Studie) den Vorteil, dass alle in einer Stichprobe vorhandenen Daten, unabhängig von einer möglichen Selektion durch behandelnde Ärzte, ausgewertet werden können und insofern keinem Selektionsbias (systematischen Verzerrung der Ergebnisse) unterliegen. Außerdem können vergleichsweise schnell und kostengünstig große Datenmengen bei entsprechend großer Patientenzahl ausgewertet werden. Auch können im Rahmen einer datenbankbasierten Kohortenstudie mehrere potenzielle Risiken untersucht werden, da die Gesundheitsdaten aus unterschiedlichsten Bereichen (Innere Medizin, Neurologie etc.) gleichzeitig verfügbar sind. Würde man den Ansatz einer Primärdatenanalyse verfolgen wollen und niedergelassene Ärzte oder Ärzte im Krankenhaus bitten, an einer Studie teilzunehmen, müssten, um mehrere potenzielle Risiken zu untersuchen, auch mehrere zeitaufwendige Studien durchgeführt werden. Die Erfahrung des PEI bei der Durchführung von Studien mit Primärdaten zeigt, dass es in Deutschland Jahre dauern kann, bis Ergebnisse verfügbar sind.

Elektronische Gesundheitsdaten werden daher von vielen Behörden, z.B. US-FDA, CDC, MHRA, EMA, bevorzugt genutzt, um Risiken von Impfstoffen zu untersuchen (siehe Antwort zu 2.).

KV/GKV-Daten bieten sich in Deutschland an, da sie über Daten aus dem ambulanten und stationären Bereich verfügen, wobei die Daten der GKV umfangreicher sein dürften als die der KVen (siehe Antwort zu 2.).

Das PEI möchte, wie bereits erwähnt, gemeinsam mit den Universitäten Köln und Bochum eine Sicherheitsstudie zu den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen auf der Basis elektronischer Gesundheitsdaten von Versicherten durchführen. Dazu sollen die anonymisierten Daten von vier großen gesetzlichen Krankenversicherungen, in die auch die KV-Daten einfließen, genutzt werden, die ca. 50 Millionen Versicherte umfassen. Auswertungen sollen quartalsweise erfolgen. Da die KV/Krankenkassendaten mit einer gewissen Verzögerung verfügbar sind, sollen mittels Modellierung und künstlicher Intelligenz quartalsweise Vorhersagen zur Sicherheit der Impfstoffe für das kommende Quartal gemacht

1

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID19&term=AZD1222&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr>

werden, um somit mögliche Risiken frühzeitig erkennen zu können. Anhand der Realdaten werden die Modellierungen dabei quartalsweise jeweils angepasst und verbessert.

Voraussetzung für die vom PEI vorgeschlagene Sekundärdatenanalyse ist allerdings, dass die Impfung bzw. die ärztliche Leistung mit dem Tag der Impfung und des verwendeten Impfstoffes versichertenbezogen in den Daten der KVen/Krankenkassen identifizierbar sind. Geht man davon aus, dass nach einer gewissen Zeit mehrere COVID-19-Impfstoffe mit möglicherweise unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung stehen werden, ist es unbedingt notwendig, für den jeweiligen Impfstoff bzw. die Impfleistung impfstoffbezogen eine eindeutig zuordenbare Ziffer zu generieren, z.B. eine 9er Ziffer. Dies könnte auch unabhängig von einer Abrechnung erfolgen.

Das PEI plant zusätzlich eine Sicherheitsstudie auf der Basis einer Smartphone-App, an der geimpfte Erwachsene teilnehmen können. Mit dieser Studie möchte das PEI an der von der Europäischen Arzneimittelagentur finanzierten und von der EU-Kommission empfohlenen Studie zur "enhanced safety monitoring" teilnehmen (Entwurf des EU Kommissionsberichtes S. 6).

Die Smartphone-App-Studie hat gegenüber der Kohortenstudie mit digitalen Daten der KVen/ der Krankenkassen den Vorteil, dass quasi tagesaktuelle Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen gewonnen werden. Demgegenüber stehen die KV/GKV-Daten erst mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Monaten zur Verfügung. In der App-Studie werden Impflinge aktiv einbezogen. Ihnen soll über die App und eine Hotline des PEI gleichzeitig Informationen zum Sicherheitsprofil der Impfung angeboten werden. Das PEI ist der Ansicht, dass die App-Befragung ein Tool sein kann, die Impfakzeptanz zu fördern.

Die Teilnahme an der App ist freiwillig. Es ist also unklar, wie viele Impflinge tatsächlich an der App-Befragung teilnehmen werden. In der Sekundärdatenanalyse werden die Daten aller gesetzlich Versicherten in der jeweiligen Datenbank erfasst, d.h. auch Sicherheitsdaten von hochbetagten Personen und Personen in Pflegeeinrichtungen, die vermutlich weniger geübt sein werden, eine App zu benutzen und wahrscheinlich in der App Kohorte unterrepräsentiert sein werden, können ausgewertet werden. Angaben zu Vorerkrankungen und Begleitmedikation sind in der App-Befragung freiwillig und können somit im Gegensatz zu den KV/GKV-Daten unvollständig sein. Diese Angaben können für eine detaillierte Bewertung eines potenziellen Risikos eines COVID-19-Impfstoffes jedoch zusätzlich wichtig sein. Die App-Befragung zur Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe erfolgt engmaschig bis zu 28 Tagen nach der letzten Impfung, da es zu erwarten ist, dass die Compliance mit zunehmendem Abstand mit der Impfung abnimmt. Die Sekundärdatenanalyse erfolgt über einen Zeitraum von zwei Jahren.

Aus Sicht des PEI ergänzen sich die Smartphone-App-Befragung und die Sekundärdatenanalyse. Sie sind essenzielle Studien zur kontinuierlichen Bewertung von Risiko/Nutzen und stellen, wie von der EU-Kommission empfohlen, einen Mechanismus zur

Erkennung und zur statistischen Überprüfung von Ereignissen im Zusammenhang mit der Impfstoffsicherheit dar (EU Kommissionsbericht Übersetzung S. 11).

Zusammenfassend ist zu erwarten, dass mit der App-Befragung das PEI schneller Daten zur Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe erhält, was insbesondere zu Beginn der Impfkampagne wichtig sein könnte und dazu beitragen kann, falschen und irreführenden Hypothesen über vermeintliche Risiken in der Öffentlichkeit entgegenzuwirken. Mit der Sekundärdatenanalyse erhält das PEI umfassendere Daten zur Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe.

Aus Sicht des PEI würden beide Studien gemeinsam die Anforderungen der EU-Kommission an eine evidenzbasierte Überwachung der Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe nach der Zulassung erfüllen.

Zur 2. Frage des BMG: „Unabhängig von der Erhebung der Daten für die COVID-19 Impfstoffe bitte ich um Mitteilung, welche Daten das PEI im Rahmen des Pharmakovigilanz-Monitorings aller auf dem deutschen Markt befindlichen Impfstoffe benötigt, wo diese ggf. bereits verfügbar sind und über welche Wege diese erforderlichen Datensätze dem PEI zur Verfügung gestellt werden könnten.“

Für die Post-Marketing-Surveillance aller Impfstoffe ist neben den bereits bestehenden gesetzlichen Meldeverpflichtungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen (passive Surveillance) eine aktive Surveillance essenziell. Im Rahmen der passiven Surveillance können neue Risikosignale detektiert werden. Ob diese Signale tatsächlich mit einem Impfstoff assoziiert sind, ist aber in weiteren Studien zu untersuchen. Wie bereits oben erwähnt bieten sich hier Studien auf der Basis von elektronischen Gesundheitsdaten der KVen bzw. der Krankenkassen an, da Ergebnisse vergleichsweise rasch verfügbar und repräsentativ sind. Um Sicherheitsstudien mittels KV/GKV-Daten durchzuführen, werden folgende Angaben benötigt: Impfstofftyp (besser Handelsname), Impfdatum, demografische Daten (Alter in Jahren, Geschlecht), ICD-10-Codes der von Ärzten/innen abgerechneten Diagnosen, Art der Diagnose (Verdachtsdiagnose, gesicherte Diagnose, Ausschluss einer Diagnose, Zustand nach), verordnete und abgerechnete Medikamente und Prozeduren, wie z.B. operative Eingriffe. Je nach Fragestellung muss der einzelne Patient digital über einen längeren Zeitraum (Monate bis Jahre) nachbeobachtet werden können. Wichtig für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einer Impfung und der Entwicklung von z.B. einer immunvermittelten chronischen Erkrankung ist auch eine Vorbeobachtungszeit, damit ausgeschlossen werden kann, dass die gesundheitliche Beeinträchtigung schon im Vorfeld der Impfung bestanden hat.

Des Weiteren kann anhand derartiger Daten die Hintergrundinzidenz bestimmter Erkrankungen berechnet werden. Diese gibt Auskunft darüber, wie häufig bestimmte Erkrankungen in der Bevölkerung (z.B. pro 100.000 Personen) bezogen auf eine Zeiteinheit (z.B.

pro Jahr) neu auftreten und zwar unabhängig von der Impfung. Zur Berechnung von Hintergrundinzidenzen benötigt man große Datenbestände. Robuste Schätzer für Hintergrundinzidenzen sind eine Voraussetzung, um Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen/Impfkomplikationen beurteilen zu können, da sie einen Vergleich zwischen der Zahl berichteter unerwünschter Ereignisse in der geimpften Bevölkerung mit den nach Impfung statistisch zufällig zu erwartenden Ereignissen ermöglichen.

Bereits verfügbar sind die oben genannten Daten für den ambulanten Bereich bei den Kassenärztlichen Vereinigungen (KV). Das Robert Koch-Institut (RKI) greift im Rahmen der Impfsurveillance darauf zu und überwacht damit die Impfeffektivität und den Erfolg von Impfempfehlungen. Zweckmäßig wäre es aus Sicht des PEI, wenn die gleichen Datensätze, die dem RKI zur Verfügung gestellt werden, parallel auch an das PEI im Rahmen seiner Amtsaufgaben in der Pharmakovigilanz übermittelt werden könnten.

Da das PEI zurzeit keinen Zugriff auf die KV-Daten hat, musste es zur Untersuchung eines aktuellen Sicherheitssignals (Verdachtsfälle von ausgeprägten herpes-zoster-ähnlichen und bullösen Hautreaktionen nach Impfung mit einem neuartigen Totimpfstoff gegen Gürtelrose, Shingrix) die EMA um Mithilfe bei der Analyse von digitalen Gesundheitsdaten aus Deutschland bitten. Die EMA hat IMS/IQVIA-Abrechnungsdaten aus dem ambulanten Bereich (Vertragspraxen in Deutschland) käuflich erworben, um im Rahmen der sog. „Rapid Data Analysis“ (RDA) auf Sekundärdatenbasis zeitnah Sicherheitssignale untersuchen zu können. Mithilfe der RDA-Analyse der EMA konnte das Signal inzwischen substantiiert werden.

Alternativ hätte das PEI eine Kohortenstudie oder eine weniger evidenzbasierte, aber einfacher durchzuführende Fall-Kontroll-Studie initiieren können, um das Signal weiter zu untersuchen. Bei einer Fall-Kontroll-Studie werden Personen mit bestätigter Diagnose (Fälle) und Personen ohne eine solche Diagnose (Kontrollen) in eine Studie einbezogen. Meist retrospektiv werden potenzielle Risikofaktoren, u.a. die Shingrix-Impfung, erfasst. Analysiert wird dann, ob bestimmte Charakteristika bei Fällen häufiger vorkommen als bei Kontrollen. Obwohl das Studiendesign etabliert ist und gute Resultate liefert, ist von Nachteil, dass die Durchführung solcher Studien in der Regel sehr zeitaufwendig ist. Mit Ergebnissen wäre erst wesentlich später zu rechnen gewesen, allein die Rekrutierung von Fällen und Kontrollen nimmt in der Regel mehrere Monate in Anspruch.

Zur 3. Frage des BMG: „Darüber hinaus bitte ich, auf die Bedeutung der Krankenversicherungsdaten für die Pharmakovigilanz bei den Impfstoffen allgemein und speziell bei den COVID-19 Impfstoffen einzugehen“

Im Vergleich zu Daten der KVen sind anonymisierte Krankenversichertendaten vermutlich vollständiger, da sie Gesundheitsdaten aus dem ambulanten und stationären Sektor enthalten. Daten aus dem stationären Sektor in den KV-Daten müssten vom niedergelassenen Arzt aktiv in die Praxissoftware nachgetragen werden.

Krankenversicherungsdaten werden jetzt schon von vielen Behörden in der Pharmakovigilanz von Impfstoffen allgemein eingesetzt und können auch speziell zur Pharmakovigilanz von COVID-19-Impfstoffen nach deren Markteinführung verwendet werden. Ein Zugang des PEI zu derartigen Daten würde das PEI in die Lage versetzen, ein proaktives Monitorieren der Sicherheit von Impfstoffen zu etablieren, wie es in anderen Behörden in den USA und Europa längst Standard ist.

Gezeichnet am 21.10.2020



Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An das
Bundesministerium für Gesundheit
53107 Bonn

Der Präsident

Ansprechpartner/in: [REDACTED]
Telefon: +49 (0) 6103 77- [REDACTED]
Fax: +49 (0) 6103 77- [REDACTED]
De-Mail: pei@pei.de-mail.de

Unser Zeichen: N2.00.01.01/0019#0082

05.11.2020

Per E-Mail an: [REDACTED]

COVID-19 Impfquotenmonitoring: Notwendigkeit eines Pseudonyms für geimpfte Personen

Anruf vom: 04.11.2020 Geschäftszeichen: 113-42002-05

Berichtersteller: [REDACTED]

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) nimmt zur o.g. telefonischen Anfrage des BMG vom 04.11.2020 zur Notwendigkeit der Generierung eines Pseudonyms im Rahmen des Impfquotenmonitorings wie folgt Stellung:

1. Das PEI beabsichtigt, in Zusammenarbeit mit der PMV-Forschungsgruppe der Universität zu Köln eine Studie zu potentiellen Risiken von COVID-19-Impfstoffen anhand von Routinedaten gesetzlicher Krankenkassen durchzuführen.

In einem Kohortenansatz sollen geimpfte Personen mit ungeimpften alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonen verglichen werden. Es sollen schwerpunktmäßig Erkrankungen/unerwünschte Reaktionen untersucht werden, für die es in klinischen Prüfungen der Phase I bis Phase III Risikohinweise gibt und die vor der Vermarktung nicht ausreichend untersucht und charakterisiert werden konnten. Außerdem soll die Sicherheit der Impfstoffe an Personengruppen untersucht werden, die in klinische Prüfungen vor der Zulassung nicht eingeschlossen worden sind bzw. die in den Studien unterrepräsentiert sind. Sofern nach der Zulassung neue Risikosignale auftreten, können auch diese im Rahmen der geplanten Untersuchung hinsichtlich Häufigkeit und Assoziation mit dem betreffenden Impfstoff untersucht werden.

Durch die Verwendung von Routinedaten können sehr große Fallzahlen kostengünstig und vergleichsweise schnell analysiert werden, wobei auch sehr seltene unerwünschte Ereignisse untersucht werden können. Außerdem können Personenkreise einbezogen werden, denen es sonst nur schwer möglich ist, an einer Studie teilzunehmen, oder die häufig unterrepräsentiert sind. Dazu zählen bspw. hochaltrige und pflegebedürftige Per-



sonen oder Menschen mit seltenen und chronischen Erkrankungen. Die von allen im ambulanten Sektor aufgesuchten Ärzten und Fachärzten gestellten Diagnosen können analysiert werden, ebenso die bei stationärer Behandlung gestellten Diagnosen.

Die Daten sollen nicht nur impfstoffspezifisch ausgewertet, sondern es soll auch das Risikoprofil unterschiedlicher Impfstoffe durch das Matching geimpfter Versicherter miteinander verglichen werden, um zu ermitteln, ob sich die Häufigkeit auftretender Nebenwirkungen zwischen Impfstoffen unterscheidet.

Unabdingbare Voraussetzung für die Analysen ist, dass die Impfung einer Person mit dem Tag der Applikation und des verwendeten Impfstoffes den versichertenbezogenen Daten der Krankenkassen zugeordnet werden kann. Geht man davon aus, dass nach einer gewissen Zeit mehrere COVID-19-Impfstoffe zur Verfügung stehen werden, ist es auch notwendig, den jeweiligen Impfstoff identifizieren zu können.

Eine im Rahmen des Impfquotenmonitorings durchgeführte Pseudonymisierung ist dabei notwendige Voraussetzung, um eine Verlinkung der Daten des Impfmonitorings mit denen der gesetzlichen Krankenversicherungen zu ermöglichen. Damit könnte unterschieden werden, ob ein Versicherter geimpft wurde oder nicht. Das Pseudonym sollte daher eindeutig sein und über einen bekannten Algorithmus aus Datenfeldern gebildet werden, die sowohl in den Routinedaten als auch in den Daten des Impfquotenmonitorings vorliegen. Die Verlinkung könnte dann durch eine Vertrauensstelle, die Krankenkassen selber oder das PEI erfolgen.

2. Dem PEI werden gemäß § 11 Infektionsschutzgesetz und § 63 c Arzneimittelgesetz Verdachtsfälle von Impfkomplicationen oder Nebenwirkungen gemeldet. Um diese Meldungen beurteilen zu können, ist es notwendig, nicht nur die Zahl der verimpften Dosen, sondern auch die Zahl der Geimpften in den einzelnen Zielgruppen zu kennen. Um valide Daten zu erhalten, ob ein Geimpfter bzw. eine Geimpfte ein oder zwei Dosen eines Impfstoffes erhalten hat, wäre ein Pseudonym hilfreich.

Gezeichnet am 05.11.2020

