

Antwort

der Bundesregierung

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Wieland Schinnenburg,
Michael Theurer, Renata Alt, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der FDP
– Drucksache 19/27136 –**

Umgang mit Corona-Mutationen

Vorbemerkung der Fragesteller

Bisher (Mitte Februar 2021) führt das Robert Koch-Institut (RKI) drei besonders „besorgniserregende“ Virusvarianten des Coronavirus auf (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virusvariante.html?nn=2444038).

B.1.1.7, besser bekannt als die britische Mutation, weist eine leichtere Übertragbarkeit und nach ersten Hinweisen auch eine höhere Sterblichkeit auf. B.1.351, oft auch als südafrikanische Mutation bezeichnet, weist ebenfalls eine höhere Übertragbarkeit auf. Außerdem verweist das RKI darauf, dass diese Variante auch für Personen, die eine Impfung erhalten haben oder Antikörper durch eine überstandene Infektion vorweisen, von dieser Variante bedroht sein könnten. Über die dritte Variante, P.1, (brasilianische Mutation) hat das RKI nur geringe Kenntnisse, diese ähnele aber der südafrikanischen Variante.

Generell ist es nicht ungewöhnlich, dass Viren mutieren, erklärt auch das Bundesministerium für Gesundheit auf seinem Twitter-Kanal (https://twitter.com/bmg_bund/status/1341308085797793793?lang=de). Entscheidend zur Bekämpfung einer Pandemie ist aber nach Auffassung der Fragesteller, dass Impfstoffe und Tests schnell an die neuen Virusvarianten angepasst werden können.

Vorbemerkung der Bundesregierung

Seit Beginn der Zirkulation von SARS-CoV-2 im Menschen erwerben diese Viren eine zunehmende Anzahl Mutationen des viralen Genoms. Seit Mitte Dezember 2020 wurde aus Großbritannien über die zunehmende Identifizierung und Verbreitung der sogenannten SARS-CoV-2 VOC 202012/01 Variante (VOC: variant of concern, besorgniserregenden Varianten) berichtet. Der Anteil der VOCs, insbesondere die Varianten B.1.1.7 und der südafrikanischen Variante B.1.351, ist weiter deutlich gestiegen. In Deutschland wird vor allem die Variante B.1.1.7 beobachtet.

Impfstoffhersteller haben begonnen, ihre Impfstoffe hinsichtlich der Wirksamkeit gegen die neuen Mutationen zu untersuchen und entwickeln angepasste

Impfstoffe, z. B. für die Gabe als Auffrischungsimpfung. Auf Europäischer Ebene wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ein Reflexionspapier veröffentlicht, welche Aspekte pharmazeutische Unternehmen bei der Anpassung ihrer Impfstoffe berücksichtigen sollen (www.ema.europa.eu/en/news/-adapting-covid-19-vaccines-sars-cov-2-variants-guidance-vaccine-manufacturers).

Mit dem „HERA Incubator“ werden auf europäischer Ebene Maßnahmen gegen COVID-19-Varianten geplant, die Unternehmen und die zuständigen Behörden zusammenzubringen sollen, um Varianten zu überwachen, Daten auszutauschen und bei der Anpassung von Impfstoffen zusammenzuarbeiten (https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/QANDA_21_642). Der Plan konzentriert sich auf die Erkennung, Analyse und Anpassung an Virusvarianten, Beschleunigung der behördlichen Zulassung von Impfstoffen, Bereitstellung von Leitlinien zu Datenanforderungen und Unterstützung der schnellen Massenproduktion von angepassten oder neuartigen COVID-19-Impfstoffen.

1. Welche Mutationen des Coronavirus sind der Bundesregierung bekannt, und welche davon weisen Mutationen auf, die das Infektionsgeschehen maßgeblich beeinflussen könnten?

Folgende SARS-CoV-2 Varianten sind bekannt:

B.1

Diese Virusvarianten weisen die Spike-Mutation D614G auf und waren zu Beginn der Pandemie noch selten, herrschen aber mittlerweile weltweit vor, was auf eine erhöhte Übertragbarkeit im Vergleich zum Ausgangsvirus zurückgeführt wird.

Cluster V-Variante

Das „Danish Statens Serum Institut“ (SSI) hat in den Virusisolaten aus Nerzen und Menschen aus der Umgebung von Nerzfarmen verschiedene Varianten identifiziert. Eine dieser Varianten weist vier Mutationen im Bereich des Spikeproteins auf (H69del/V70del, Y453F, I692V, M1229I). Die in den Isolaten gefundene Mutation Y453F betrifft direkt die Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD) und stellt eine adaptive Mutation an den Nerz als neuen Wirt dar. Die Mutation bedingt eine bessere Bindung an das ACE2 von Nerzen. Die isolierten Varianten weisen keine andere Pathogenität oder Replikationseffizienz auf.

B.1.1.7

Diese Variante breitet sich seit Mitte Dezember 2020 im Vereinigten Königreich (UK) aus und ist dort das dominante Virus geworden. Diese Variante ist mittlerweile weltweit zu finden. In Deutschland ist sie inzwischen für ca. 50 Prozent der Neuinfektionen verantwortlich mit deutlich ansteigendem Trend. Die Variante weist eine 40 bis 80 Prozent höhere Übertragbarkeit auf.

Die B.1.1.7-Variante zeichnet sich durch eine hohe Anzahl an Mutationen im Spikeprotein [Deletion H69/V70; Deletion 144; N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H] sowie anderen Genombereichen aus. Die Mutation N501Y erhöht die Affinität für das zelluläre ACE2 Rezeptorprotein und könnte die bessere Übertragbarkeit erklären.

B.1.351

Diese Variante wurde im Dezember 2020 vermehrt in Südafrika gefunden und beinhaltet ca. 1 Prozent der Neuinfektion in Deutschland. Auch sie weist zahlreiche Mutationen im Spikeprotein auf [L18F, D80A, D215G, R246I, K417N,

E484K, N501Y, A701V], darunter drei Aminosäureaustausche im Bereich der Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des Spikeproteins (K417N, E484K and N501Y).

Auch für diese Variante wird eine erhöhte Übertragbarkeit diskutiert (Tegally et al., 2020), und die Mutationen K417N und E484K vermindern die Sensitivität des Virus gegen neutralisierende Antikörper und verringert somit wahrscheinlich die Wirksamkeit von Impfungen und den Schutz genesener Patienten.

P.1

Diese SARS-CoV-2-Variante zirkuliert im brasilianischen Staat Amazonas und breitet sich ebenfalls weltweit aus. In Deutschland sind Infektionen mit dieser Variante bisher noch nicht beschrieben. Sie weist ebenfalls eine Reihe von Spikeprotein-Mutationen auf [L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y, T1027I, V1176F] und ähnelt in bestimmten RBD-Positionen (K417, E484, N501) der aus Südafrika beschriebenen Variante. Deshalb werden auch für diese Variante eine erhöhte Übertragungsrate und verringerte Effektivität neutralisierender Antikörper von genesenen oder geimpften Personen diskutiert.

B.1.429/CAL.20C

Diese Variante tritt momentan vermehrt in den USA in Kalifornien auf. Sie wird bei 45 Prozent der Neuinfektionen in Kalifornien gefunden. In Deutschland sind noch keine Übertragungen bekannt. Diese Variante trägt die L452R-Mutation, die für die leichtere Verbreitung verantwortlich gemacht wird.

Alle oben erwähnten SARS-CoV-2 Varianten weisen Mutationen auf, die das Infektionsgeschehen maßgeblich beeinflussen. Sie sind leichter übertragbar, und besonders die Varianten B.1.351 und P.1 zeigen eine verringerte Effektivität neutralisierender Antikörper, wodurch die Schutzwirkung von Impfungen oder zuvor durchlaufener Infektion mit einer anderen SARS-CoV-2 Variante verringert werden könnte.

2. Wie hoch ist nach Kenntnis der Bundesregierung die Wirksamkeit der bisher verfügbaren Impfstoffe in Bezug auf die einzelnen Virusmutationen?

Echte Wirksamkeitsdaten liegen gegenwärtig nur für den Impfstoff der Firma AstraZeneca vor. Eine in Schottland durchgeführte Studie deutet darauf hin, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs gegenüber der Virusvariante B.1.1.7 („UK Variante“) nicht signifikant eingeschränkt ist, auch wenn die gegen diese Variante ermittelten Neutralisationstiter in Seren von Geimpften deutlich niedriger waren als gegen das Ursprungs-SARS-CoV-2, gegen das der Impfstoff entwickelt wurde. Gegenüber der südafrikanischen Virusvariante (B1.351) zeigte der AstraZeneca-COVID-19-Impfstoff nur eine sehr eingeschränkte Wirksamkeit.

Für die Impfstoffe der Firmen BioNTech/Pfizer und Moderna liegen Ergebnisse zur neutralisierenden Aktivität von Seren Geimpfter gegenüber der UK- und südafrikanischen Variante vor, die belegen, dass die Neutralisationstiter gegen die Varianten sich nur moderat von denen gegen das Ursprungsvirus unterscheiden. Valide Wirksamkeitsdaten gegenüber den Varianten liegen nicht vor.

3. Wie hoch ist nach Kenntnis der Bundesregierung die Wirksamkeit der weiteren aktuell von der EU bestellten Impfstoffe in Bezug auf die einzelnen Virusmutationen?

Für den Impfstoff der Firma Janssen liegen Wirksamkeitsdaten gegenüber folgenden Virusvarianten vor:

- Südafrikanische Variante: Wirksamkeit von knapp 60 Prozent gegen eine moderate oder schwere COVID-19, höhere Wirksamkeit zum Schutz vor einer schweren COVID-19.
- Brasilianische Variante: ca. 70 Prozent Wirksamkeit gegen eine moderate oder schwere COVID-19.

4. Wie leicht ist es den Herstellern nach Kenntnis der Bundesregierung möglich, ihre Impfstoffe jeweils an eine oder alle Mutationen anzupassen, und wie lange werden sie hierfür benötigen?

Die Bundesregierung liegen zu diesen komplexen Verfahren keine verlässlichen Informationen vor, dies kann nur von den jeweiligen Herstellern selbst eingeschätzt werden.

5. Müssen Impfstoffe, die an mutierte Corona-Varianten angepasst werden, wieder ein volles Zulassungsverfahren inklusive Studienphasen durchlaufen, oder gibt es Sonderverfahren?
 - a) Wie sehen die Zulassungsverfahren für angepasste Impfstoffe genau aus?
 - b) Wie lange werden solche Zulassungsverfahren dauern?

Die Fragen 5 bis 5b werden gemeinsam beantwortet.

Die prozeduralen Zulassungsmodalitäten werden gegenwärtig bei der Europäischen Kommission geprüft. Angestrebt wird, diese Verfahren möglichst mit kurzer Frist und einem möglichst geringen administrativen Aufwand durchführen und abschließen zu können (vgl. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-requirements-vaccines-intending-provide-protection-against-variant_en.pdf).

- c) Wann wären die neuen angepassten Impfstoffe der einzelnen Hersteller nach Kenntnis der Bundesregierung jeweils verfügbar?

Aufgrund der noch offenen thematischen Fragen kann zum jetzigen Zeitpunkt kein verlässliches Datum der Verfügbarkeit benannt werden.

- d) Wie wird dies bisher bei anderen Impfstoffen gehandhabt, etwa bei Grippe-Impfstoffen, wo regelmäßig mutierte Viren durch Impfungen bekämpft werden?

Die jährliche Anpassung der Grippe-Impfstoffe erfolgt mittels des etablierten Verfahrens einer Änderungsanzeige nach der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008. Ob und inwieweit sich ein solches Verfahren auf die COVID-19-Impfstoffe übertragen ließe, ist Gegenstand der derzeitigen Diskussionen bei der Europäischen Kommission.

6. Welche vertraglichen Regelungen sind von Seiten der EU im Zuge der Impfstoffbestellungen zu mutierten Viren mit den einzelnen Impfstoffherstellern getroffen worden?
 - a) Wurden schnelle Anpassungen an mutierte Varianten vertraglich geregelt, wenn ja, wie?
 - b) Wurden Anreize, etwa finanzieller Natur, geschaffen, um mutierte Varianten schneller bekämpfen zu können?
7. Decken die bestehenden Impfstofflieferverträge und die bestellten Impfstoffe jeweils auch mutierte Varianten des Coronavirus ab (bitte für jeden Impfstoff einzeln angeben)?

Die Fragen 6 und 7 werden wegen des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Hinsichtlich der Wirksamkeit der bereits bestellten Impfstoffe in Bezug auf Virusmutationen wird auf die Antworten auf die Fragen 2 und 3 verwiesen. Bei den Verhandlungen zu den im Februar 2021 abgeschlossenen Aufstockungsverträgen mit den Herstellern Pfizer/BioNTech und Moderna hat die EU-Kommission das Thema der Lieferung eines etwaigen an Virusvarianten angepassten Impfstoffs aktiv eingebracht und hierzu auch Vereinbarungen erzielt. Die Einzelheiten der vertraglichen Regelungen unterliegen zum Schutz der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse der Hersteller der Vertraulichkeit. Darüber hinaus hat die EU-Kommission in ihrer Mitteilung an das Europäische Parlament, den Europäischen Rat und den Rat unter dem Titel „HERA Incubator: unsere gemeinsame proaktive Antwort auf die Bedrohung durch COVID-19-Varianten“, vom 17. Februar 2021 (COM(2021) 78 final) angekündigt, bestehende Advance Purchase Agreements (Impfstoffbeschaffungsverträge) zu aktualisieren oder neue abzuschließen, um die Entwicklung neuer und angepasster Impfstoffe zum Schutz gegen Virusvarianten zu unterstützen.

8. Welche Tests gegen das Coronavirus sind nach Kenntnis der Bundesregierung aktuell auf dem Markt verfügbar?

Zurzeit stehen zwei Testverfahren für den Nachweis von SARS-CoV-2 zur Verfügung: die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und der Antigen-Test (Schnelltests zur Anwendung durch geschultes Personal und Antigen-Tests zur Eigenanwendung durch Laien).

Die in der Regel laborgebundene PCR-Testung ist die zuverlässigste Methode für die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion. Mittels direktem Erregernachweis weist sie Teile des Virusgenoms in Probenmaterial nach, auch im frühen Verlauf der Infektion.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlicht auf seiner Internetseite eine Übersicht über Antigen-Tests, die Gegenstand des Anspruchs nach § 1 Satz 1 der Coronavirus-Testverordnung sind (<https://antigentest.bfarm.de/ords/f?p=101:100:10677617684860:::..&tz=1:00>). Die derzeit aufgrund einer Sonderzulassung verfügbaren Tests zur Eigenanwendung listet das BfArM auf unter: https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/Antigentests/_node.html.

9. Wie zuverlässig können die Tests nach Kenntnis der Bundesregierung jeweils mutierte Varianten des Coronavirus identifizieren?

Die bisher bekannten neuartigen SARS-CoV-2 Varianten (VOC; VOC: variant of concern) der Linien B.1.1.7, B.1.351, P.1, die auch in Deutschland zirkulie-

ren, weisen zahlreiche Mutationen vor allem im S-Gen des Virus auf, die zu Aminosäureaustauschen im Spike Protein des Virus führen. Im Rahmen der Routinediagnostik können PCR-Systeme, die die Spike-Region erfassen, gegebenenfalls auffällige Ergebnisse zeigen, die auf das Vorliegen einer VOC hinweisen können. Dies gilt insbesondere für PCR-Systeme, die die Spike Deletion H69/V70 der britischen VOC B.1.1.7 erfassen. In Deutschland ist der Anteil der PCR-Systeme, die das S-Gen des Virus als Zielgen nachweisen, gering, und meist stellt das S-Gen nur eins von mehreren virus-spezifischen Zielgenen dar. Um sicherzustellen, dass auch solche PCRs, die das S-Gen nutzen, zuverlässig alle zirkulierenden SARS-CoV-2 Varianten nachweisen, werden diese diagnostischen PCRs, die auf Spike-kodierende Sequenzbereiche abzielen, regelmäßig überprüft.

Antigentests weisen das Virus mit etwas geringerer Sensitivität und Spezifität als die PCR in Untersuchungsmaterial aus dem Respirationstrakt durch die Detektion von Virusprotein nach. Je nach Aufbau sind sie für den Einsatz vor Ort (Antigen-Schnelltest/PoC-Antigentest) oder als Test im Labor geeignet.

Antigen-Tests, die im Rahmen der Teststrategie eingesetzt werden, müssen Mindestkriterien erfüllen, die vom Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut festgelegt werden. Zur Sicherstellung, dass auch die Virusvarianten zuverlässig nachgewiesen werden, enthalten die Mindestkriterien die Vorgabe, dass Angaben zu den spezifischen SARS-CoV-2-Proteinen (Antigenen) gemacht werden müssen, die durch den jeweiligen Test nachgewiesen werden. Soweit der Test spezifisch Proteine nachweist, die von der Mutation betroffen sind, muss nachgewiesen werden, dass das Virus dennoch zuverlässig erkannt wird.

10. Was unternimmt die Bundesregierung, um die Forschung an Impfstoffen und Tests zu fördern, die auch mutierte Corona-Virusvarianten abdecken?
 - a) Wurden Fördermittel gezahlt, wenn ja, an wen, wann, und in welcher Höhe?

Die Fragen 10 und 10a werden gemeinsam beantwortet.

Nach Ansicht der Bundesregierung hat die bereits bisher erfolgte Bundesförderung der Impfstoff- und Diagnostikaentwicklung auf nationaler wie internationaler Ebene dazu beigetragen, dass jetzt die nötigen Arbeiten zur Abdeckung neu auftretender Virusvarianten schnell in Angriff genommen werden können. Hierzu zählen:

- Die Förderung der Firmen BioNTech, CureVac und IDT-Biologika im Sonderprogramm des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) zur Beschleunigung der Impfstoffentwicklung gegen SARS-CoV-2. Nach Ansicht der Bundesregierung hat die Förderung mit dazu beigetragen, dass die Unternehmen BioNTech und CureVac bereits im Februar in der Lage waren, außerhalb der Bundesförderung und teils in internationaler Kooperation mit der Entwicklung neuer Impfstrategien bzw. adaptierter oder verbesserter Impfstoffe zu beginnen. In der Impfstoffentwicklung der Firma IDT-Biologika, die sich noch in einem frühen Stadium befindet, werden Virusvarianten bereits mit berücksichtigt.
- Die Unterstützung der globalen Impfstoffinitiative Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). CEPI hat bereits im November 2020 eine Taskforce mit GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) und anderen Partnern initiiert, um regelmäßige Berichte zu verschiedenen genetischen Varianten von SARS-CoV-2 zusammenzutragen und zu teilen.

Ergänzend zu den Arbeiten zur Entwicklung von Impfstoffkandidaten hat CEPI gegenwärtig eine Ausschreibung veröffentlicht, um klinische Arbeiten zur Wirksamkeit der Impfstoffkandidaten bei neuen Varianten oder in bestimmten Subpopulationen zu untersuchen.

- Die Förderung der Produktentwicklungspartnerschaft Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) für die Entwicklung von molekularen Diagnostiktests und Antigenschnelltests, die auch die Coronavirus-Varianten detektieren können, sowie für die Überwachung der Zuverlässigkeit existierender Tests bei neu auftretenden Varianten.
- Die Neuzusagen der Bundesregierung in Höhe von 1,5 Mrd. Euro an den Access to Covid-19 Tools Accelerator (ACT-A) sind auch im Zusammenhang mit der Bekämpfung neu auftretender Virusvarianten zu sehen. Insbesondere zu nennen sind hierin weitere Mittelzusagen für CEPI von bis zu 120 Mio. Euro und Mittel für FIND in Höhe von bis zu 50 Mio. Euro für 2021 für die Intensivierung der oben genannten Arbeiten.
- Das BMBF stellte im November 2020 rund 600.000 Euro aus dem Förderprogramm „Innovationsunion Europa“ an das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) bereit, um den Aufbau der europaweiten Impfstoffstudien-Plattform EUVAP (European Vaccine Trial Accelerator Platform) zu beschleunigen. Diese Plattform und das aus ihr entstandene paneuropäische Studienzentrenetzwerk „VACCELERATE“ werden vom DZIF koordiniert. VACCELERATE ist Teil des „HERA-Incubator“, der aktuellen Initiative der Europäischen Kommission im Kampf gegen Varianten des Coronavirus.
- Das Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) erhält über den Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz Gemeinschaft Förderung des Bundes in Höhe von rund 900.000 Euro für die Entwicklung eines Multiplex Serologietests „MULTICOV-AB“. Der Test wird zurzeit weiterentwickelt, um potenzielle SARS-CoV-2 Varianten bei infizierten Personen anhand des Antikörperprofils und hier vor allem bzgl. der Virusneutralisationsfähigkeit zu identifizieren.
- Das DZIF startete im Oktober 2020 ein mit rund 2 Mio. Euro gefördertes Projekt zur Entwicklung eines breit-neutralisierenden Antikörpers gegen SARS-CoV-2 „Development and Clinical Application of the Potent SARS-CoV-2-Neutralizing Antibody DZIF-10c“. Im Verlauf der aktuell laufenden Studie wird auch die Wirksamkeit des Antikörpers gegen die unterschiedlichen Coronavirusvarianten untersucht und es werden weitere Antikörper auf ihre Wirksamkeit gegen Varianten getestet.
- Das Förderprogramm EXIST – Forschungstransfer des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie (BMWi) fördert bereits seit März 2020 verstärkt das Gründungsvorhaben „Impfkraft“ am Universitätsklinikum Tübingen (UKT), welches sich mit der Entwicklung eines innovativen polyvalenten COVID-19 Impfstoff der 2. Generation befasst, der auch die aktuell auftretenden Mutationen adressiert und hochwirksam erscheint. Der neuartige Impfstoff richtet sich, anders als alle bisherigen Impfstoffe, gegen zwei unterschiedliche Ziele bei SARS-CoV-2, das Spike-Protein und ein Protein am Genom des Virus (N-Protein). Neben einer starken und breiten Antikörperbasierten Immunantwort werden auch SARS-CoV-2-spezifische T-Zellen gebildet, die einen langfristigen Schutz gewährleisten könnten. Dadurch hat der Impfstoff insgesamt eine hohe Mutations-Resistenz. Mit drei Aufstockungen im Jahr 2020, die alle eine unabhängige externe Expertenjury befürwortete, beläuft sich die Gesamtfördersumme, die dem UKT bewilligt wurde, zwischenzeitlich auf ca. 26 Mio. Euro. Hierin sind neben der Entwicklung des Herstellungsprozesses auch die ersten klinischen Testungen

beinhaltet. Eine erneute Aufstockung zur Vorbereitung der finalen klinischen Phase III Testung im Menschen befindet sich in Planung.

b) Sind weitere Förderprogramme geplant?

Derzeit sind keine weiteren Fördermaßnahmen zu Corona-Virusvarianten geplant.

Die technologieoffenen Förderprogramme EXIST-Gründerstipendium und EXIST Forschungstransfer des BMWi stehen aber auch künftigen Gründungsvorhaben offen gegenüber, die einen unmittelbaren Beitrag zur Bewältigung der Corona-Pandemie und deren Folgen leisten können.