

## Antwort

### der Bundesregierung

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Birgitt Bender, Elisabeth Scharfenberg, Dr. Harald Terpe, Irmingard Schewe-Gerigk und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN  
– Drucksache 16/6509 –**

### **Umsetzung der in der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes enthaltenen Regelungen zur angemessenen Berücksichtigung von Frauen in klinischen Arzneimittelprüfungen**

#### Vorbemerkung der Fragesteller

Im Jahr 2004 wurde bei der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) unter anderem der § 42 AMG (Verfahren bei der Ethik-Kommission, Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde) verändert. Zielsetzung war, Frauen künftig angemessen bei klinischen Arzneimittelprüfungen zu berücksichtigen. Es sollte dem Missstand abgeholfen werden, dass Arzneimittelstudien (z. B. zur Zulassung von Medikamenten) bis dahin überwiegend an Männern durchgeführt wurden. Dadurch blieb unberücksichtigt, dass Frauen und Männer unterschiedlich auf Medikamente ansprechen bzw. diese verstoffwechseln. Ziel war und ist, durch eine ausreichende Zahl von Probandinnen eine geschlechtsspezifische Auswertung vornehmen zu können. Darauf basierend sollte – wenn notwendig – zukünftig bei der Medikamentenanwendung eine nach Geschlecht differierende Dosierung bzw. Therapieüberwachung erfolgen.

§ 42 AMG sieht u. a. vor, dass

- die zuständige Ethik-Kommission die zustimmende Bewertung sowie die zuständige Bundesoberbehörde die Genehmigung unter anderem versagen darf, wenn „... die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen“ (§ 42 Abs. 1 Satz 7 Nr. 2 sowie § 42 Abs. 2 Satz 3 Nr. 2 AMG),
- das Bundesministerium mit Zustimmung des Bundesrates ermächtigt wird, in einer Rechtsverordnung Regelungen zu erlassen, die unter anderem „die Aufgaben der und das Verfahren bei Ethik-Kommissionen einschließlich der einzureichenden Unterlagen, auch mit Angaben zur angemessenen Beteiligung von Frauen und Männern als Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer ...“ sowie „die Aufgaben der zuständigen Behörden

und das behördliche Genehmigungsverfahren einschließlich der einzureichenden Unterlagen, auch mit Angaben zur angemessenen Beteiligung von Frauen und Männern als Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer ...“ festlegen (§ 42 Abs. 3 Satz 2 Nr. 2 und Nr. 3 AMG).

#### Vorbemerkung der Bundesregierung

Die im Jahr 2004 eingeführten Regelungen haben der Bedeutung einer dem Prüfzweck angemessenen Geschlechterverteilung innerhalb klinischer Studien Rechnung getragen. Die Ethik-Kommissionen erteilen ihre Zustimmung zur Durchführung einer klinischen Prüfung nur dann, wenn der von den Sponsoren der Prüfung gestellte Antrag entsprechende, plausible Angaben enthält. Bereits eine im Jahr 2005 durchgeführte Abfrage wies eine zahlenmäßig ausgewogene Beteiligung von Frauen und Männern in klinischen Prüfungen der Phasen II bis IV aus. Lediglich in der Phase I waren und sind auch weiterhin aus nachvollziehbaren Gründen (s. Antwort zu Frage 4b) überwiegend männliche Probanden einbezogen.

Die Fragen nach speziellen statistischen Aspekten der seit dem Inkrafttreten der GCP-Verordnung genehmigten Klinischen Prüfungen von August 2004 bis September 2007 (Berichtszeitraum) konnten von den zuständigen Bundesoberbehörden nur teilweise beantwortet werden, da sich die entsprechenden Informationen in den verfügbaren Datenbanken nicht mittels automatisierter Algorithmen erfassen lassen und eine manuelle Auswertung auf Grund der Anzahl der genehmigten Klinischen Prüfungen im verfügbaren Zeitraum nicht durchführbar war.

1. a) Wann hat das Bundesministerium für Gesundheit (früher: und Soziale Sicherung) die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) den Anforderungen der 12. Novelle des AMG angepasst?

Die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) wurde drei Tage nach dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004 (BGBl. I S. 2031) am 6. August 2004 (12. AMG-ÄndGesetz) verkündet. Die zeitliche Nähe beruht darauf, dass beide Rechtsvorschriften parallel entwickelt wurden. Die GCP-Verordnung ist am zweiten Tag nach ihrer Verkündung in Kraft getreten.

- b) Welche Konkretisierungen wurden darin zur Sicherstellung einer angemessenen Berücksichtigung von Frauen bei klinischen Studien vorgenommen?
- c) Inwieweit besteht die Rechtspflicht, in den Anträgen für klinische Prüfungen darzulegen, ob bzw. welche geschlechtsspezifischen Auswertungen vorgesehen sind, und ob die Sponsorinnen und Sponsoren sowie Prüferinnen und Prüfer (z. B. aufgrund von bekannten geschlechtsspezifischen Unterschieden dieses bzw. verwandter Medikamente) geschlechtsspezifische Unterschiede erwarten?

In § 7 Abs. 2 Nr. 12 der GCP-Verordnung ist vorgegeben, dass dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission und dem Antrag an die zuständige Bundesoberbehörde vom Antragsteller Angaben und Unterlagen beigelegt werden müssen, um zu begründen, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels angemessen ist.

In § 42 Abs. 1 Nr. 2 AMG ist für die Ethik-Kommissionen als Versagungsgrund für eine zustimmende Bewertung genannt, dass die vorgelegten Unterlagen einschließlich des Prüfplans, der Prüferinformation und der Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen.

In § 42 Abs. 2 Nr. 2 AMG wiederum ist für die jeweils zuständigen Bundesoberbehörden als Versagungsgrund für die Genehmigung einer klinischen Prüfung genannt, dass die vorgelegten Unterlagen, insbesondere die Angaben zum Arzneimittel und der Prüfplan einschließlich der Prüferinformation nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen.

Gemäß § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen vom Sponsor aber nur dann begonnen werden, wenn die zuständige Ethik-Kommission diese nach Maßgabe des § 42 Abs. 1 zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde diese nach Maßgabe des § 42 Abs. 2 genehmigt hat.

Diese Vorschriften sind darüber hinaus strafbewehrt, denn nach § 96 Nr. 11 AMG wird mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft, wer entgegen § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG die klinische Prüfung eines Arzneimittels am Menschen beginnt.

2. a) Wie definiert die zuständige Bundesoberbehörde die Angemessenheit der Beteiligung von Frauen, und welche Kriterien wurden hierzu entwickelt?
- b) Hat die zuständige Bundesoberbehörde Kriterien entwickelt, unter welchen Bedingungen sie dazu auffordert, eine geschlechtsspezifische Auswertung vorzunehmen?

Die Angemessenheit des Anteils von Frauen und Männern in einer klinischen Prüfung kann im Rahmen des Genehmigungsverfahrens nach § 42 AMG immer nur im Einzelfall für eine konkrete klinische Prüfung betrachtet werden. Die entsprechende Bewertung folgt allgemeinen Grundsätzen medizinischer Forschung am Menschen. Wegen der Komplexität der Erkrankungen und der Verschiedenheit der Prüfsubstanzen existieren keine standardisierten Kriterien. Die Angemessenheit der Beteiligung von Frauen wird in Abhängigkeit von der Erkrankung, den Behandlungsoptionen, der Prüfsubstanz und insbesondere der Prävalenz der Erkrankung in jedem einzelnen Antrag durch die klinische und biostatistische Bewertung bei der zuständigen Bundesoberbehörde geprüft. Falls die behördliche Prüfung zu dem Ergebnis kommt, dass die gewählte Geschlechterverteilung innerhalb der Studie nicht hinreichend begründet ist, hat sie die Durchführung der Studie gemäß § 42 Abs. 2 Satz 3 Nr. 2 AMG zu untersagen.

- c) Gibt es zwischen den Ethik-Kommissionen Verabredungen, wie diese die Angemessenheit der Beteiligung von Frauen definieren, und falls ja, wie lauten diese?
- d) Gibt es zwischen den Ethik-Kommissionen Verabredungen, welche Kriterien bei der Bewertung der Anträge zur angemessenen Beteiligung von Frauen herangezogen werden, und falls ja, wie lauten diese?
- e) Falls jede Ethik-Kommission die Angemessenheit der Beteiligung von Frauen selbst definiert: Wie viele Ethik-Kommission haben hierzu Festlegungen getroffen, und wie lauten diese exemplarisch?
- f) Gibt es zwischen den Ethik-Kommissionen Verabredungen, wann eine geschlechtsspezifische Auswertung der Studien zu empfehlen ist, und falls ja, wie lauten diese?
- g) Falls jede Ethik-Kommission selbst entscheidet, in welchen Fällen sie eine geschlechtsspezifische Auswertung der Studien empfiehlt, wie viele Ethik-Kommissionen haben hierzu Festlegungen getroffen, und wie lauten diese exemplarisch?

Die Fragen 2c bis 2g können nicht vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) oder seinen für die Genehmigung von klinischen Arzneimittelprüfungen am Menschen zuständigen Bundesoberbehörden, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI), beantwortet werden. Die Zuständigkeit für Ethik-Kommissionen liegt bei den Ländern.

3. Gibt es in der zuständigen Bundesoberbehörde und den Ethik-Kommissionen Personen, die für die Bewertung der Angemessenheit der Repräsentanz von Frauen als Probandinnen spezielle Kompetenzen mitbringen?

Falls ja, welche sind dies?

Die zuständigen Bundesoberbehörden verfügen sowohl über Biometrikerinnen und Biometriker wie auch erfahrene medizinische Assessorinnen und Assessoren, die im Fall von geschlechterspezifischen Fragestellungen und der Frage der ausreichenden Verteilung im Rahmen der Genehmigung Klinischer Prüfungen hinzugezogen werden. Der hohe Anteil an Wissenschaftlerinnen in den entsprechenden Arbeitseinheiten bei BfArM und PEI ist zudem eine gute Voraussetzung für die angemessene Berücksichtigung frauenspezifischer Aspekte.

4. a) Wie viele Anträge zur Bewertung bzw. Genehmigung lagen den Ethik-Kommissionen bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde seit der entsprechenden Anpassung der GCP-V vor?

Seit Inkrafttreten der GCP-Verordnung sind bei den zuständigen Bundesoberbehörden bis zum 27. September 2007 insgesamt ca. 3 900 Anträge auf Genehmigung Klinischer Prüfungen vorgelegt worden.

- b) Bei wie vielen dieser Anträge waren keine Frauen als Probandinnen vorgesehen, und was waren die häufigsten Begründungen für ihren Ausschluss?

In den vom BfArM im Berichtszeitraum genehmigten Klinischen Prüfungen waren in 5,0 Prozent der Phase II und in 6,9 Prozent der Phase IV Studien keine Frauen vorgesehen. In der für die Zulassung besonders relevanten Phase III, in denen auch die meisten Personen teilnehmen, waren in 2,9 Prozent keine Frauen vorgesehen. Als häufigster Grund hierfür wurde angegeben, dass es sich dabei um Erkrankungen handelte, die ausschließlich bei Männern vorkommen.

In 34,3 Prozent der Studien der Phase I waren keine Frauen einbezogen. Da in dieser frühen Phase der Entwicklung eines Arzneimittels noch keine vollständigen präklinischen Daten vorliegen und häufig insbesondere Daten zur Reproduktions-Toxikologie fehlen, werden insbesondere in der Erstanwendung am Menschen und den frühen Anschlussstudien aus Sicherheitsgründen meist nur junge gesunde Männer eingeschlossen.

Von den vom PEI im Berichtszeitraum genehmigten klinischen Prüfungen waren in 1,5 Prozent der Studien Frauen ausgeschlossen, entweder wegen der Art der Erkrankung (Prostata-Karzinom) oder direkt zum Schutz der Prüfungsteilnehmerinnen (Rhesus-Faktor-Prophylaxe) oder weil die präklinischen Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität noch nicht abgeschlossen waren. In 1,9 Prozent der Studien waren Männer wegen der Art der untersuchten Erkrankung ausgeschlossen (Gebärmutterhals-Krebs, In-vitro-Fertilisation, Mamma- und Ovarial-Karzinom). Bei allen anderen klinischen Prüfungen aus der Zuständigkeit des PEI war die Beteiligung von Frauen und Männern vorgesehen.

- c) Bei wie vielen dieser Anträge wurde von Seiten der Antragstellerinnen und Antragsteller dargestellt, welcher Anteil von Frauen als Probandinnen mindestens gewonnen werden müsse, um von einer angemessenen Repräsentanz zu sprechen?

Wie verteilen sich diese Angaben auf die Angaben bis 30 Prozent, 30 bis 50 Prozent, mehr als 50 Prozent?

Bei keinem der Anträge wurde ein Mindestanteil von Frauen als Probandinnen pauschal vorgegeben. Die tatsächlich angemessene Repräsentanz von Frauen in klinischen Prüfungen kann in der Regel erst im Zulassungsverfahren eines Arzneimittels und unter Berücksichtigung der beantragten Indikation, der Vorlage der Gesamtheit der klinischen Prüfungen aus allen Phasen und der Ergebnisse des klinischen Entwicklungsprogramms, abschließend bewertet werden.

- d) Bei wie vielen dieser Anträge war von Seiten der Antragstellerinnen und Antragsteller eine vordefinierte Mindestbeteiligung von Frauen vorgesehen?

Siehe Antworten zu den Fragen 4b und 4c.

5. Bei wie vielen dieser Anträge wurde von der zuständigen Ethik-Kommission bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde der vorgesehene Frauenanteil an Probandinnen als nicht angemessen angesehen und eine Korrektur erwartet?

Bisher hatten die Bundesoberbehörden den Anteil von Frauen als angemessen angesehen. Wenn eine geeignete Begründung vom Antragsteller nicht angegeben war, wurde regelmäßig eine Begründung für das gewählte Geschlechterverhältnis nachgefordert. In Bezug auf die Ethik-Kommissionen wird auf die Zuständigkeit der Länder hingewiesen.

6. Bei wie vielen dieser Anträge waren im Studiendesign geschlechtsspezifische Auswertungen der (Neben-)Wirkungen vorgesehen?

Die Frage kann in der für die Beantwortung einer Kleinen Anfrage zur Verfügung stehenden Zeit aufgrund der Anzahl der in Berichtszeitraum genehmigten Prüfungen nicht exakt beantwortet werden, da darüber keine Datenbankeinträge existieren.

Eine aussagekräftige geschlechterspezifische Auswertung von Wirkungen und Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen kann erst im Zulassungsverfahren

eines Arzneimittels, also bei der Vorlage der Gesamtheit der klinischen Prüfungen aus allen Phasen und der Ergebnisse des klinischen Entwicklungsprogramms durchgeführt werden. Eine Prüfung nur anhand einzelner Phasen klinischer Prüfprogramme oder gar nur des deutschen Teils multi-nationaler, multizentrischer Prüfungen wäre nicht sinnvoll.

7. Bei wie vielen dieser Anträge wurde von der zuständigen Ethik-Kommission bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde im Studiendesign eine geschlechtsspezifische Auswertung der (Neben-)Wirkungen als notwendig erachtet und ergänzend vorgeschlagen?

In wie vielen Fällen wurden diese Vorschläge aufgegriffen?

Siehe Antworten zu den Fragen 4c und 6.

8. a) Liegen der Bundesoberbehörde in Zulassungsverfahren bereits Studienergebnisse vor, die nach der hier angefragten Veränderung der GCP-V beantragt wurden?

Falls ja, in welchem Umfang?

Studienergebnisse münden erst dann in Zulassungsanträge, wenn mindestens die ersten drei Studienphasen mit einem für eine Zulassungserteilung geeignetem Ergebnis abgeschlossen werden können. Das 12. AMG Änderungsgesetz und die GCP-Verordnung sind im August 2004 in Kraft getreten. Da die durchschnittliche Dauer von klinischen Prüfungen von der Antragstellung bis zum Abschlussbericht in der Regel mehrere Jahre beträgt, ist der Zeitraum für eine Antwort auf o. g. Frage derzeit nicht ausreichend. Es sind somit nach dem Inkrafttreten der 12. Novellierung des AMG und der GCP-Verordnung nur vereinzelt Ergebnisse aus nach diesem Zeitpunkt beantragten klinischen Prüfungen in Anträgen auf Zulassungen eingegangen.

- b) Wie verteilt sich in diesen Studien (getrennt nach Phase I, II und III) der tatsächliche Anteil von Frauen an allen Probandinnen und Probanden (unterteilt nach keine, bis 15 Prozent, 15 bis 30 Prozent, 30 bis 50 Prozent, über 50 Prozent)?

Wegen der Zahl der auf dieser Grundlage gestellten Zulassungsanträge war eine Auswertung nicht möglich. Hilfsweise wird zu der Geschlechterverteilung auf eine aus dem Jahr 2005 stammende Übersicht aus Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen verwiesen (siehe Antwort zu der Frage Nr. 37 in der Bundestagsdrucksache 15/5954).

- c) In wie vielen Studien wurde eine geschlechtsspezifische Auswertung vorgenommen?

Soweit bei Indikationsbereichen geschlechtsspezifische Unterschiede bekannt sind, müssen diese sich auch in den entsprechenden Studienpopulationen und -ergebnissen widerspiegeln. Beispiele hierfür wären onkologische, psychiatrische oder auch rheumatologische Anwendungsgebiete. Dies wurde aber auch schon vor Einführung der GCP-V so gehandhabt, um entsprechende Belege für die nachfolgenden Zulassungsverfahren zu generieren. Detaillierte Zahlen liegen noch nicht vor (s. Antwort zu Frage 8b).

- d) In wie vielen Fällen führte diese geschlechtsspezifische Auswertung zu unterschiedlichen Empfehlungen (Indikationen und Dosis)?

Aus den unter 8c genannten Gründen liegen den zuständigen Bundesoberbehörden hierzu keine Informationen vor.

- e) In wie vielen Studien ohne geschlechtsspezifische Auswertung wäre, nach der Einschätzung der zuständigen Zulassungsbehörde, aufgrund von Hinweisen auf z. B. eine unterschiedliche Metabolisierung von Frauen und Männern eine geschlechtsspezifische Auswertung sinnvoll gewesen?

Aus den unter 8c genannten Gründen liegen den zuständigen Bundesoberbehörden hierzu keine Informationen vor.

Davon unabhängig ist für den Zuständigkeitsbereich des PEI, der biologische Arzneimittel wie Allergene, Impfstoffe, Blutzubereitungen, intravenöse Immunglobuline, monoklonale Antikörper, Zelltherapeutika und Gentransferarzneimittel umfasst, wegen des überwiegenden Proteincharakters der Arzneimittel eine unterschiedliche Metabolisierung bei Männern und Frauen nicht anzunehmen. Denn die Metabolisierung ist in der Regel mit einem völligen Wirkungsverlust und dem Abbau gleichzusetzen.

9. a) Geht die Bundesregierung davon aus, dass die vorgenommenen Veränderungen im AMG und der GCP-V zu einer höheren und angemessenen Beteiligung von Frauen in klinischen Prüfungen geführt hat?
- Falls nein, welche nationalen und europäischen Maßnahmen ergreift sie, um dies zu verändern?
- d) Geht die Bundesregierung davon aus, dass die vorgenommenen Veränderungen im AMG und der GCP-V dazu geführt haben, dass häufiger als bisher geschlechtsspezifische Auswertungen in klinischen Studien vorgenommen wurden?
- Falls nein, welche nationalen und europäischen Maßnahmen ergreift sie, um dies zu verändern?

Die Fragen 9a und 9d lassen sich nicht beantworten, da sie einen Vergleich zu Daten voraussetzen, die vor dem in Kraft treten der 12. Novellierung des AMG und der GCP-Verordnung hätten erhoben werden müssen.

Wie bereits erläutert, ist jedoch von einem angemessenen Anteil von Frauen in klinischen Prüfungen auszugehen, der sowohl dem Schutz der Probanden und Probandinnen bei der klinischen Prüfung als auch der Generierung aussagekräftiger Daten Rechnung trägt.

- b) Plant die Bundesregierung, in der GCP-V für geschlechtssensible Arzneimittelgruppen oder generell eine Mindestbeteiligung von Frauen (z. B. je nach geschlechtsspezifischer Prävalenz der Erkrankung) vorzuschreiben, von der nur mit einer expliziten pharmakologischen Begründung, dass keine geschlechtsspezifische Unterschiede zu erwarten sind, abgewichen werden kann?
- c) Plant die Bundesregierung, sich auf der europäischen Ebene dafür einzusetzen, dass bei klinischen Studien eine Mindestbeteiligung von Frauen an klinischen Studien (mit einem geregelten Verfahren für wissenschaftlich begründete Abweichungen) vorgeschrieben wird?
- e) Plant die Bundesregierung, sich auf der europäischen Ebene dafür einzusetzen, dass bei klinischen Studien eine geschlechtsspezifische Auswertung von (Neben-)Wirkungen (mit einem geregelten Verfahren für wissenschaftlich begründete Abweichungen) vorgeschrieben wird?

Siehe Antworten zu den Fragen 2a, 2b, 4b, 4c, 6, 8b und 8c.

