

**Das *Gender Health Gap* in der Arzneimittelforschung und bei der
Arzneimittelzulassung innerhalb der Europäischen Union – Spiegelt
sich eine Berücksichtigung von geschlechtsspezifischen
Unterschieden in den regulatorischen Rahmenbedingungen und in
den Produktinformationen wider?**

Eine Betrachtung anhand der Beispiel-Indikationen

Rheumatoide Arthritis (RA) (2017 – 2024) und COVID-19 (2020 – 2024)

Masterarbeit

zur Erlangung des Titels

„Master of Drug Regulatory Affairs, M.D.R.A.“

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Martina Hänsel

geboren in

Leipzig

Köln 2024

Erstgutachterin: Dr. Birka Lehmann

Zweitgutachterin: PD Dr. Anke Schiedel

I	Inhalt	I
II	Abkürzungsverzeichnis	IV
III	Abbildungsverzeichnis	VII
IV	Tabellenverzeichnis	VII

Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition und Bedeutung des <i>Gender Health Gap</i>	1
1.2	Ursachen und Hintergründe für das Gender Health Gap in der Arzneimittelforschung	4
1.3	Das Positionspapier des vfa und die Stellungnahme des BfArM – Haben diese Institutionen Recht?	6
1.3.1	Die gegenteilige Darstellung des <i>Gender Health Gap</i> in der öffentlichen Meinung und durch Stakeholder in der Gesundheitsversorgung	8
1.4	Ziel und Aufbau der Arbeit	11
1.4.1	Ziel der Arbeit	11
1.4.2	Aufbau der Arbeit	11
2	Hintergrundinformationen und regulatorischer Rahmen	13
2.1	Geschlecht, Gender und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Medizin ..	13
2.2	Regulatorischer Rahmen zur Erkennung und Berücksichtigung von geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Arzneimittelentwicklung	16
2.2.1	Präklinik	16
2.2.2	Klinische Prüfungen	18
3	Material und Methoden	30
3.1	Auswahl der Beispiel-Indikationen „RA“ und „COVID-19“.....	30
3.1.1	Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pathophysiologie und Symptomatik der Indikationen	30
3.2	Identifizierung der untersuchten Arzneimittel	32
3.3	Untersuchte Informationen zur Beantwortung der aufgeführten Fragen	33
4	Ergebnisse.....	36
4.1	Identifizierte und untersuchte Arzneimittel	36
4.2	Ergebnisse der Untersuchung zur Beachtung geschlechts-spezifischer Unterschiede.....	37

5	Diskussion	41
5.1	Berücksichtigung von geschlechtsspezifischen Unterschieden in den regulatorischen Rahmenbedingungen	41
5.2	Beachtung von geschlechtssensibler Medizin in den Produktinformationen von neuen, zentral zugelassenen Arzneimitteln in den Beispielindikationen RA (2017 – 2024) und COVID-19 (2020 – 2024)	46
5.3	Weitere Durchsetzung der geschlechtssensiblen Medizin	52
6	Schlussfolgerungen und Ausblick	54
7	Zusammenfassung	56
8	Referenzen	58
9	Anhang.....	79
10	Danksagung	103

Eidesstattliche Erklärung

Anmerkung: Um den Text barrierefrei zu gestalten, wurden für das bessere Vorlesen mit einem Screenreader gängige Abkürzungen ausgeschrieben.

Der Artikel: „Das“ Gender Health Gap orientiert sich am Text in „Pharma Fakten vom 2.07.2023 (<https://pharmafakten.de/news/gender-health-gap-macht-krank/>).

II Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	American College of Rheumatology
ACR20/ACR50	20- beziehungsweise 50-prozentige Verbesserung der Kriterien der ACR
AD	Atopische Dermatitis
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz in Deutschland
AUC	area under the curve (die über dem Wertebereich zwischen der Kurve und der x-Achse eingeschlossene Fläche)
bDMARDS	biologische Basistherapeutika (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) bei Rheumatoider Arthritis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CCP	Zyklisches citrulliniertes Peptid
cDMARDS	konventionelle Basistherapeutika (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) bei Rheumatoider Arthritis
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
CIA	Kollagen-induzierte Arthritis
CIOMS	Council for International Organization of Medical Sciences
C _{max}	maximale Plasmakonzentration eines Wirkstoffs
CP	Zentralisiertes Zulassungsverfahren für Arzneimittel innerhalb der EU (Centralised Procedure)
COVID-19	Corona-Virus Disease 19
CRP	C-reaktives Protein
CTD	Common Technical Document (Zulassungsdossier)
CTIS	Clinical Trials Information System
CTR	Clinical Trial Regulation der EU
CYP	Cytochrom P
DACH-Region	Deutschland, Österreich und die Schweiz
DAS	Disease Activity Score
DGesGM	Deutsche Gesellschaft für Geschlechtsspezifische Medizin e.V.

DHEA	Dehydroepiandrosteron
DMARDS	Basistherapeutika (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) bei Rheumatoider Arthritis
EASE	European Association of Science Editors
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GAO	Government Accountability Office (USA)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)
GCP-VO	Verordnung über die Gute Klinische Praxis
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IL-6	Interleukin-6
JAK	Januskinase
mAB	monoklonaler Antikörper
MACE	major adverse cardiac event (schweres kardiales Ereignis)
MFG	Medizinforschungsgesetz in Deutschland
mRNA	messenger-RNA (ribonucleic acid)
MTX	Methotrexat
NMSC	nichtmelanozytärer Hautkrebs
NW	Nebenwirkung(en)
PAP	Patient Assessment of Pain
PD	Pharmakodynamik
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PK	Pharmakokinetik
PtGADA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor

SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SAGER	Sex and Gender Equity in Research
SAR	schwerwiegende unerwünschte Wirkung
SARS-CoV-2	SARS-assoziiertes Coronavirus 2
SCRS	Society for Clinical Research Sites
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics); Fachinformation
SSW	Schwangerschaft
tin*	trans-, intergeschlechtliche und nicht-binäre Menschen
UE	Unerwünschtes Ereignis
UPA	Upadacitinib
VAS	Visuelle Analogskala
vfa	Verband der forschenden Arzneimittelhersteller e.V.
WHO	World Health Organization
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

III **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Anzahl der Publikationen zum Thema „Gendermedizin“ 2005 – 2024 (31.08. 2024)	2
Abb. 2: Anteil beantworteter Fragen pro Produkt zur Aufnahme geschlechtsspezifischer Informationen in den Produktinformationen (Prozent)	37
Abb. 3: Anteil der Aufnahme geschlechtsspezifischer Informationen in die Produkt- informationen für alle elf untersuchten Produkte (Prozent)	38

IV **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Identifizierte Arzneimittel mit einer Marktzulassung zwischen 2017 bis 2024 für die Indikation „Rheumatoide Arthritis“	79
Tab. 2: Identifizierte Arzneimittel mit einer Marktzulassung zwischen 2021 bis 2024 für die Indikation „COVID-19“	80
Tab. 3: Datenerhebung von Informationen zur geschlechtssensiblen Medizin aus den Produktinformationen	82
Tab. 4: Zusammenfassung und prozentuale Auswertung der erhobenen Daten	102

1 Einleitung

1.1 Definition und Bedeutung des *Gender Health Gap*

Unterschieden zwischen den Geschlechtern wurde und wird in der Forschung bis heute wenig Bedeutung beigemessen: Die objektiven physiologischen Unterschiede zwischen Mann und Frau wurden und werden oft entweder missbraucht oder ignoriert - jeweils zuungunsten von Frauen. Zwar ist der Missbrauch in Medizin und Gesundheitsversorgung nicht unbekannt (z.B. Gewalt im Kreißaal), doch ist es vor allem traditionelle Ignoranz, die auffällt: Daten über Männer machen den Großteil unseres Wissens aus, und geschlechterbezogene Datenlücken waren und sind im öffentlichen Leben, beim Produktdesign, am Arbeitsplatz und auch in der medizinischen Forschung eher die Norm als die Ausnahme. Besonderheiten, die Frauen betreffen, wurden und werden nicht gesehen, bei Männern gewonnene Daten als Norm und Richtgrößen angesehen und unhinterfragt auf Frauen übertragen. Bücher mit Faktensammlungen wie „Unsichtbare Frauen – Wie eine von Daten beherrschte Welt die Hälfte der Bevölkerung ignoriert“ von Caroline Criado-Perez (Originalausgabe 2019) (1), „Das Patriarchat der Dinge – Warum die Welt Frauen nicht passt“ von Rebekka Endler (2021) (2) oder „Was wollt ihr denn noch alles? – Zahlen, Fakten und Absurditäten über unsere ach-so-tolle Gleichberechtigung“ von Alexandra Zykunov (2023) (3) haben gerade in jüngerer Zeit die Aufmerksamkeit auf diese geschlechtsbezogene Datenlücke („Gender Data Gap“) gelenkt. Nach Criado-Perez (2019) (1) sind es vor allem drei Bereiche des Lebens, bei denen frauenspezifische Themen wenig bis gar nicht berücksichtigt werden: Neben der von Frauen geleisteten, nicht bezahlten Care-Arbeit und von Männern ausgeübter Gewalt gegen Frauen sind es auch Themen rund um den weiblichen Körper. Der dritte Bereich betrifft also Gesundheitsversorgung und Medizin.

Frauen sind nicht einfach als „kleinere und leichtere Männer“ anzusehen, obwohl das in der Vergangenheit lange genug geschah. Die neuere Forschung zeigt, dass es in jedem menschlichen Gewebe und Organsystem geschlechtsspezifische Unterschiede gibt (4). Viele Erkrankungen verlaufen bei Männern und Frauen unterschiedlich, zeigen andere Häufigkeiten, Symptome, Verläufe und Risiken und benötigen daher möglicherweise eine jeweils andere Diagnostik oder Behandlung. Darüber hinaus unterscheiden sich Frauen und

Männer in der Wahrnehmung, Bewertung und Kommunikation von gesundheitlichen Beeinträchtigungen. Medizin und Gesundheitsforschung legten allerdings den Fokus lange auf männliche Patienten bis hin zur vollständigen Tabuisierung des weiblichen Körpers, so dass über Jahrhunderte eine Daten-, Wissens- und daraus resultierend auch eine Behandlungslücke entstand, die als „*Gender Health Gap*“ bezeichnet wird.

Das *Gender Health Gap* war und ist in allen Bereichen der Medizin bemerkbar: Bei der Arzneimittelforschung und -zulassung, der Diagnostik, der Arzt-Patienten-Kommunikation bis hin zur Wissensbündelung (zum Beispiel bei der Erstellung von Leitlinien) und -vermittlung (zum Beispiel der medizinischen Lehre und der Approbationsordnung). Erst in den letzten Jahren stieg das Interesse und damit die Zahl an Veröffentlichungen mit den Schlagworten „*Gender Health Gap*“ oder „Gendermedizin“¹ an (Abb. 1). Andere Quellen sprechen von jährlich rund 8.000 medizinischen Veröffentlichungen, die Geschlechtsunterschiede belegen (5).

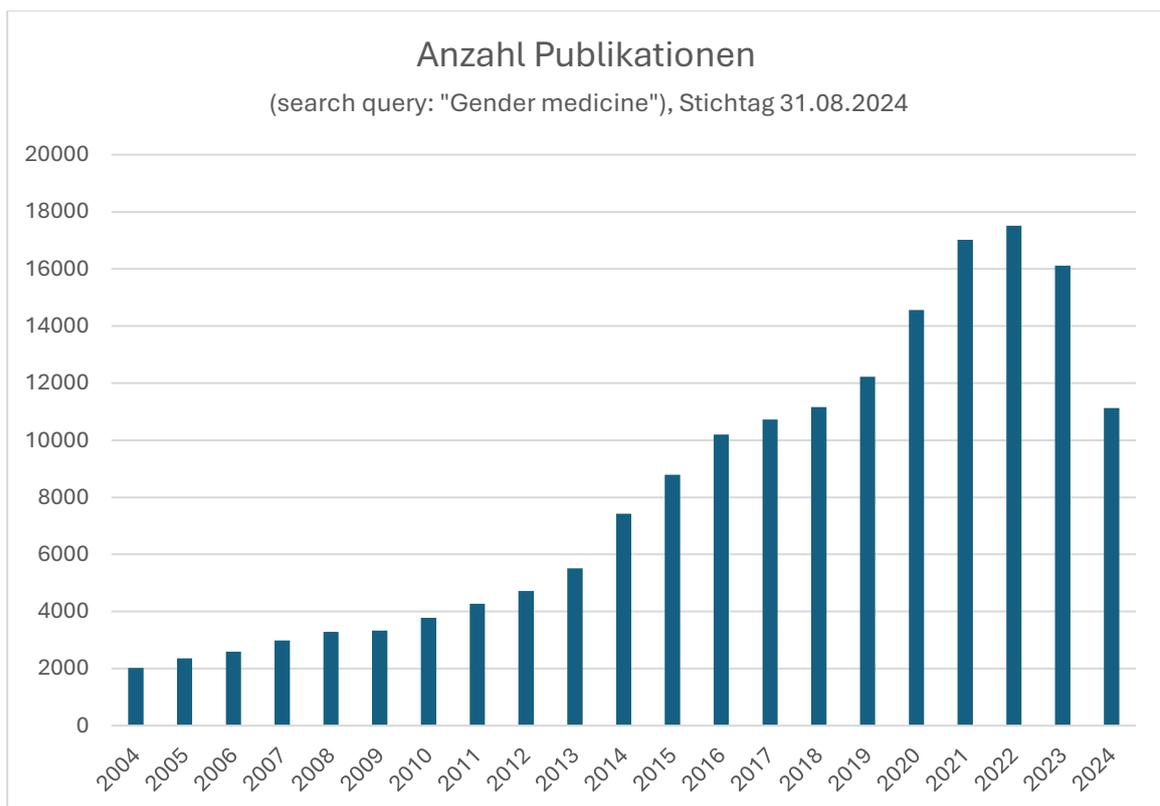


Abb. 1: Anzahl der Publikationen zum Thema „Gendermedizin“ 2004 – 2024 (31.08. 2024)

Quelle: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Gender+Medicine&filter=years.2005-2005&timeline=expanded> , Zugriff 31.08.2024

¹ Anstelle von „Gendermedizin“ wird zunehmend der weiter gefasste Begriff der „geschlechtssensiblen“ oder „geschlechtsspezifischen Medizin“ verwendet.

Auch wenn Frauen wegen der Datenlücken insgesamt stärker benachteiligt sind, betreffen die Auswirkungen des *Gender Health Gaps* beide Geschlechter:

1. Gesundheitlich: Wenn die unterschiedlichen Ausprägungen von Erkrankungen bei den Geschlechtern wenig oder nicht bekannt sind, wenn bestimmte Erkrankungen als ausschließlich Frauen oder ausschließlich Männer betreffend angesehen werden, werden Diagnosen verschleppt und unnötige oder verzögerte Behandlungen initiiert. So werden Männer, die an einer (noch) nicht diagnostizierten Multiplen Sklerose leiden, häufiger in die Orthopädie überwiesen, Frauen aber in die Psychiatrie (6, 7); die Diagnose „Osteoporose“ wird bei Männern im Vergleich zu Frauen verzögert gestellt, weil die Erkrankung von den Medizinerinnen und Medizinern eher als weiblich angesehen wird (6). Das klassische Beispiel „Unterschiedliche Diagnostik und Behandlung eines Herzinfarktes bei Männern und Frauen“ zieht sich durch die gesamte Literatur über Geschlechtsunterschiede in der Medizin, wird häufig zitiert und ist bisher am stärksten in der Öffentlichkeit angekommen (1 - 3, 6, 7).
2. Ökonomisch: Das *Gender Health Gap* hat auch eine ökonomische Dimension, insbesondere durch die überwiegende Benachteiligung von Frauen: Im Report des Weltwirtschaftsforums, unterstützt von Ferring Pharmaceutical und McKinsey (8) wird dargestellt, dass sich die Gesellschaft theoretisch eine medizinische Vernachlässigung einer Hälfte der Menschheit aus Wissensmangel oder Ignoranz auch ökonomisch schlichtweg nicht leisten kann. Neun Jahre ihres Lebens verbringen Frauen im Durchschnitt bei schlechter Gesundheit, bei Männern sind es lediglich 75 Prozent dieser Zeit: sechs Jahre und neun Monate. Fast die Hälfte dieser Krankheitslast betrifft Frauen in der Mitte ihres Lebens, in der Zeit, in der sie bei besserer Gesundheit mehr arbeiten könnten. Das beeinträchtigt nicht nur die Lebensqualität von Frauen, sondern auch ihre Produktivität, ihre Karriere und ihre Unabhängigkeit. Die durch eine verbesserte Gesundheit ermöglichte aktivere Teilnahme von Frauen am Arbeitsleben könnte die globale Wirtschaft bis 2040 jährlich um mindestens eine Billion Dollar ankurbeln.
Als ein Hebel, das System grundlegend zu verändern, wird unter anderem die stärkere Differenzierung von medizinischen Daten nach geschlechtsspezifischen Merkmalen gesehen, um die Datenlücken bei ausschließlich oder überproportional Frauen betreffenden Krankheiten zu schließen. Neben den positiven wirtschaftlichen Auswirkungen wird auch eine moralische Verpflichtung betont: Bei Frauen könnten

weltweit 24 Millionen durch krankheitsbedingte Behinderungen verlorene Jahre vermieden und so das Leben von Millionen von Frauen verbessert werden (8).

Aus diesen Gründen – der Notwendigkeit der Verbesserung der Gesundheitsversorgung und der Lebensqualität von Frauen und der ökonomischen Vorteile für die gesamte Gesellschaft - muss das *Gender Health Gap* bei allen Teilschritten/Bestandteilen des medizinischen Versorgungspfad es erkannt, erforscht und geschlossen werden. Ziel einer zunehmend geschlechtsdifferenzierten Betrachtung muss sein, dass jede Person, unabhängig von ihrem biologischen beziehungsweise sozialen Geschlecht die für sie beste medizinische Versorgung erhält.²

1.2 Ursachen und Hintergründe für das *Gender Health Gap* in der Arzneimittelforschung

Die Minderberücksichtigung von Frauen geschah nicht ausschließlich durch die oben beschriebene traditionelle Ignoranz Frauen gegenüber, sondern auch als verständliche Konsequenz zum Beispiel aus dem Contergan-Skandal: In den fünfziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden nach der Anwendung des Schlaf- und Beruhigungsmittels Contergan® durch schwangere Frauen mehr als 10.000 Babys mit extremen Missbildungen geboren, von denen nur 40 Prozent überlebten (9, 10). Nach zehn Jahren Untersuchung wurde erkannt, dass sein Wirkstoff Thalidomid die Ursache der Missbildungen war. 1961 wurde die Anwendung der Substanz verboten (9, 10).

Das Geschehen hatte weitreichende Auswirkungen auf die Auflagen an den Nachweis der Sicherheit in der Arzneimittelzulassung: Ab 1977 wurden zumindest gebärfähige Frauen von frühen klinischen Prüfungen der meisten Arzneimittel ausgeschlossen, um mögliche negative Folgen für eine Schwangerschaft, den Fötus und die Fertilität auszuschließen (11). In dieser Zeit wurden an Männern gewonnene Erkenntnisse aus klinischen Studien mangels Alternativen und unhinterfragt auf Frauen übertragen; eventuelle Wirkungen oder Nebenwirkungen, die speziell bei Frauen anders als bei Männern auftraten, konnten erst nach der Markteinführung beziehungsweise bei der breiteren Anwendung von Arzneimitteln bei beiden Geschlechtern erfasst werden. Die Folgen waren ein erheblicher

² Ein weiterer Aspekt ist die geschlechtssensible Betrachtung der medizinischen Versorgung von trans- und intersexuellen Menschen, darauf soll in der vorliegenden Arbeit aus Kapazitätsgründen nicht eingegangen werden.

Daten- und Erkenntnismangel in der weiblichen Population, der weit in die Folgezeit hineinreichte. Einer Untersuchung der FDA (Government Accountability Office [GAO]) aus dem Jahr 2001 zufolge (12) wurden zwischen 1997 und 2000 acht von zehn verschreibungspflichtigen Medikamenten, die in den USA vom Markt genommen wurden, zurückgezogen, weil in den Daten nach der Markteinführung bei Frauen größere Gesundheitsrisiken als für Männer festgestellt wurden: Vier davon führten möglicherweise zu mehr unerwünschten Ereignissen bei Frauen, weil sie ihnen absolut häufiger als Männern verschrieben wurden, während die anderen vier bei gleich häufiger Verordnung relativ mehr unerwünschte Ereignisse bei Frauen aufwiesen, obwohl sie sowohl Männern als auch Frauen gleich häufig verschrieben wurden (12). Alle acht in diesem Dokument aufgeführten Wirkstoffe wurden in der EU ebenfalls zwischen 1997 und 2000 vom Markt genommen, allerdings fehlen zumindest in Übersichtsartikeln Angaben zu geschlechtsspezifischen Gründen beziehungsweise höheren Arzneimittelrisiken gegenüber Frauen (13).

Erst 1993 wurde durch die FDA die Anweisung zum Ausschluss von Frauen aus klinischen Prüfungen revidiert: In der „Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs“ (14) wurde die Einbeziehung beider Geschlechter bei klinischen Prüfungen in den USA gesetzlich festgelegt. Darüber hinaus wurde die Analyse klinischer Daten nach Geschlecht, die Bewertung potentieller pharmakokinetischer Unterschiede zwischen den Geschlechtern und die Durchführung spezifischer zusätzlicher Studien an Frauen, sofern dies angezeigt ist, vorgeschrieben.

Die Europäische Union zog 2004 mit dem Inkrafttreten der Richtlinie 2001/20/EC zur Harmonisierung klinischer Prüfungen nach (15), die seit Februar 2022 von der Verordnung 536/2024/EU abgelöst wurde (16).³

Schrittweise wurden und werden Frauen zunehmend in die Erforschung und Zulassung neuer Arzneimittel einbezogen. Wie ausreichend diese Schritte sind und was davon in der öffentlichen Wahrnehmung ankommt, soll Thema der vorliegenden Arbeit sein.

³ Auf den gesetzlichen und regulatorischen Rahmen zur geschlechtssensiblen Medizin innerhalb der Arzneimittelforschung und -zulassung wird im Kapitel 2.2 der vorliegenden Arbeit eingegangen.

1.3 Das Positionspapier des vfa und die Stellungnahme des BfArM – Haben diese Institutionen Recht?

Der Verband forschender Arzneimittelhersteller in Deutschland (vfa) veröffentlicht ein jeweils aktualisiertes Positionspapier (letzter Stand Februar 2023) „Berücksichtigung von Frauen und Männern bei der Arzneimittelforschung“ (17). Darin wird die Kernfrage: „Werden diagnostisch oder therapeutisch relevante Geschlechtsunterschiede bei der Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln ausreichend berücksichtigt?“ unter mehreren Aspekten beleuchtet und deutlich die Schlussfolgerung gezogen, dass *„geschlechtsspezifische Unterschiede heutzutage umfassend bei der Erforschung und Entwicklung neuer Arzneimittel und Therapien berücksichtigt“* werden (17):

- Bereits bei der präklinischen Forschung verlangten die wichtigsten internationalen Leitlinien den Einsatz von Versuchstieren beider Geschlechter.⁴
- Die Ermittlung eventueller Unterschiede zwischen Frauen und Männern sei im Rahmen klinischer Prüfungen in der EU beziehungsweise Deutschland seit 2001 beziehungsweise 2004 gesetzlich verankert und werde mit der seit 2022 geltenden neuen EU-Verordnung (16) weiter sichergestellt.⁴
- Arzneimittel in der Entwicklung, die für die Behandlung von Männern und Frauen bestimmt sind, würden auch an Männern und Frauen erprobt:
 - In Phase I betrage der Frauenanteil 10 bis 40 Prozent und steige in den Phasen II und III je nach Indikation auf 30 bis 80 Prozent. Entscheidend dabei sei, ob die Zahl der eingeschlossenen Frauen einen statistisch gesicherten Nachweis relevanter geschlechtsspezifischer Unterschiede ermögliche.
 - Klinische Prüfungen hauptsächlich oder allein mit Probanden eines bestimmten Geschlechts würden ausschließlich bei Wirkstoffen für die Prävention beziehungsweise Behandlung von Erkrankungen, die vor allem oder allein bei einem Geschlecht auftreten (wie Ovarialkarzinom bei Frauen oder Hämophilie A bei Männern) durchgeführt.
 - Auch für die Nutzenbewertung innerhalb des deutschen AMNOG-Verfahrens müssten Hersteller eine geschlechtsspezifische Auswertung der Zulassungsstudien einreichen, bislang seien aber keine therapierelevanten Unterschiede konstatiert worden, die zu einem unterschiedlichen Zusatznutzen für Männer und Frauen führten.

- Eine vorgeschriebene Mindestbeteiligung von Frauen bei klinischen Prüfungen in Deutschland sei allerdings nur begrenzt hilfreich, und eine generelle Vorgabe zum Einschluss einzelner Subgruppen in klinische Prüfungen, die über die wissenschaftliche Forderung einer angemessenen Beteiligung hinausgeht, nicht sinnvoll.
- Unterschiede der verschiedenen Arzneimittel-Wirkungen schlagen sich nach Aussagen des Positionspapiers ausschließlich in der Dosierung nieder, diese Unterschiede seien aber in den meisten Fällen so gering, dass sie selten zu unterschiedlichen Dosierungsvorschriften bei Männern und Frauen führen.
 - Statistische Unterschiede bei Wirkstoffkonzentrationen und Pharmakokinetik seien zwischen den Geschlechtern insgesamt kleiner als geschlechtsunabhängig zwischen einzelnen Individuen.
 - Unterschiedliche Lebensführungen von Individuen schlugen stärker zu Buche als geschlechtsspezifische Unterschiede.
 - Die meisten Medikamente seien für ihre Wirkung innerhalb eines therapeutischen Fensters entwickelt, so dass Männer und Frauen bei allen Unterschieden mit Medikamenten gleicher Wirkstärke behandelt werden könnten und keine geschlechtsspezifische Dosierung notwendig sei.
 - Bei Arzneimitteln, bei denen es tatsächlich auf eine ganz genaue Einstellung des Wirkstoffspiegels für das Individuum ankommt, wird auch eine individuelle Dosisberechnung gefordert beziehungsweise angegeben – und damit sei das Geschlecht automatisch mitberücksichtigt. Die weitere Entwicklung der personalisierten Medizin führe ohnehin zu einer Anpassung jeder Dosierung an jedes einzelne Individuum; damit sei eine geschlechtsbezogene Betrachtung einbezogen beziehungsweise nicht mehr nötig.
 - Lediglich acht Wirkstoffe werden (als Beispiele) aufgeführt, die bei Männern und Frauen so unterschiedlich wirken, dass es Konsequenzen für eine unterschiedliche Dosierung bei Männern und Frauen beziehungsweise Zulassungen nur für Männer und Frauen gibt (ohne dass die Indikation geschlechtsspezifisch wäre).

Insgesamt legt das Positionspaper, nicht nur in seiner aktuellen Version (17), daher die Schlussfolgerung nahe, dass das *Gender Health Gap* als Lücke in der Arzneimittelforschung, innerhalb der EU und in Deutschland, geschlossen und das Geschlecht immer ausreichend berücksichtigt sei.

Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kommt eine Stellungnahme des BfArM (18) zur Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede bei den regulatorischen Tätigkeiten der Behörde: Sowohl bei der Entwicklung neuer Arzneimittel und Therapien als auch bei der Überwachung der Arzneimittelsicherheit würden diese Unterschiede umfassend beachtet beziehungsweise ihre Beachtung gefordert. Untermauert wird diese Aussage mit der gesetzlich vorgeschriebenen Pflicht zur Einbeziehung beider Geschlechter in klinische Prüfungen (16), der verpflichtenden geschlechtsspezifischen Auswertung bei den Analysen klinischer Prüfungen und den eigenen Forschungen der Forschungsgruppen Pharmakogenomik und individualisierte Pharmakotherapie beziehungsweise Pharmakoepidemiologie.

1.3.1 Die gegenteilige Darstellung des *Gender Health Gap* in der öffentlichen Meinung und durch Stakeholder in der Gesundheitsversorgung

Im Widerspruch zu der in den beiden Papieren (17, 18) getätigten Aussage stehen zahlreiche aktuelle Veröffentlichungen und Meinungsäußerungen von Einrichtungen im Umfeld der Forschung, aus der Politik, der Ökonomie sowie von Stakeholdern aus dem Gesundheitswesen zum *Gender Health Gap*. Das verdeutlicht, dass es bei der Schließung der geschlechtsspezifischen Datenlücken in der Arzneimittelforschung und -zulassung noch Handlungsbedarf gibt und dass das *Gender Health Gap* nicht nur in der Gesundheitsversorgung, sondern auch bei der Arzneimittelforschung durchaus noch existiert:

- Forschungsarbeiten in allen Disziplinen der Medizin werden nach wie vor ohne Gender-Fokus beziehungsweise mit ungenügender Beachtung geschlechtsspezifischer Aspekte durchgeführt und berichtet, konstatierte der Rat für Internationale Organisationen der medizinischen Wissenschaft (Council for International Organization of Medical Sciences, CIOMS) in einem Meeting rund um Überlegungen zu Geschlecht und Gender in der Forschung und zur Rolle der Ethikkommissionen im Februar 2023 (19, 20).
- Das Europäische Parlament forderte in Entschlüssen 2017 und 2021 die Kommission und die Mitgliedstaaten mehrfach auf, gegen Ungleichheiten der Geschlechter im

Gesundheitsbereich, unter anderem in der klinischen Forschung, vorzugehen, und hebt die Bedeutung der geschlechtsspezifischen Medizin und Forschung hervor (21, 22).⁴

- Der Report des Weltwirtschaftsforums (8) weist darauf hin, dass die Ungleichbehandlung von Frauen in der Medizin nicht nur eine gesundheitliche und moralische, sondern auch eine erhebliche wirtschaftliche Dimension hat und daher beseitigt werden muss.
- Die regelmäßig durchgeführte „Global Burden Disease Study 2021“ (23), die weltweit Gesundheitstrends untersucht und sich auf 328.938 Datenquellen stützt, merkt in der Einleitung gesundheitliche Ungleichheiten nicht nur in Bezug auf Alter, Standort und sozioökonomische Gruppen weltweit, sondern auch auf das Geschlecht, an (23).
- Der US-amerikanische Präsident Joe Biden plante im März 2024, eine Verfügung auf den Weg zu bringen, welche die amerikanischen Behörden verpflichten sollte, Forschungen zur Frauengesundheit voranzutreiben und Datenlücken zu schließen (24).
- In seinen „Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Geschlechterforschung in Deutschland“ vom Juli 2023 (25) spricht sich der Wissenschaftsrat in Deutschland unter anderem für eine stärkere *„Integration von Geschlechterperspektiven in Forschungsvorhaben“* aus, konstatiert allerdings, dass *„insgesamt ... die Berücksichtigung von Geschlechteraspekten in der Gesundheitsforschung immer noch ausbaufähig“* ist (25).
- Insgesamt gibt es lediglich fünf Lehrstühle für geschlechtssensible Medizin in der DACH-Region.⁵
- Professor Carolin Lerchenmüller, seit Mai 2024 die erste Professorin für Gendermedizin in der Schweiz, mahnt in einem Interview mit der „Neuen Zürcher Zeitung“ (NZZ) an, dass bis heute Frauen weniger häufig an Studien teilnahmen als Männer und dass es bis

⁴ Dies wird auch im Teil 5 der vorliegenden Arbeit diskutiert.

⁵ Lehrstühle für Gendermedizin in der DACH-Region:

- Vera Regitz-Zagrosek, Berlin: 2008 bis 2019 Direktorin des Berlin Institute for Gender in Medicine (GiM) an der Charité, Universitätsmedizin Berlin; derzeit Seniorprofessorin an der Charité Berlin;
- Alexandra Kautzky-Willer, Wien: seit 1.1.2010 Lehrstuhl für Gender Medicine Wien;
- Sabine Oertelt-Prigione, Nijmegen und Bielefeld: seit 2017 Lehrstuhl für Gendermedizin an der Radboud University in Nijmegen; seit 2021, Professur für geschlechtersensible Medizin an der Universität Bielefeld;
- Ute Seeland, Magdeburg: Stiftungsprofessur für das Fachgebiet Geschlechtersensible Medizin, OVG-Universität Magdeburg, seit März 2024
- Carolin Lerchenmüller, Zürich: Stiftungsprofessur für Gendermedizin an der Universität Zürich, seit Mai 2024;

heute an vielen Stellen in der Medizin an Bewusstsein für geschlechtsspezifische Unterschiede fehle (26).

- Professor Sabine Oertelt-Prigione, Leiterin der Arbeitsgruppe „Geschlechtersensible Medizin“ an der Universität Bielefeld, fordert über die Einbeziehung von Männern und Frauen in klinische Studien hinausgehende geschlechtsspezifische Analysen, Studiendesigns und das Einfließen geschlechtsspezifischer Aspekte in Produktinformationen (6, 27, 28).⁵
- Das Thema „Gendermedizin“ beziehungsweise „Geschlechtssensible Medizin“ gewinnt auf Fortbildungs- und Vortragsveranstaltungen an Raum (Expopharm Oktober 2023) (29), Vortragsreihen im Rahmen des „HerCareer“-Netzwerkes (30), Vortragsreihen „Geschlechtssensible Medizin“ in Heidelberg und Köln, 2023 (6, 31). Auch in diesen Vorträgen wird die Unterrepräsentation von Frauen in klinischen Studien beziehungsweise deren Nicht-Gleichbehandlung in der klinischen Forschung immer wieder betont (6, 29 - 31).
- Stakeholder in der Gesundheitsversorgung (Krankenversicherungen wie AXA (32), AOK (33), Barmer (34), IK (35) oder Pronova (36), pharmazeutische Unternehmen wie Organon (37), medizinische Agenturen wie SDMed (38) oder Schlegel + Schmidt (39), Fachmagazine wie „Healthcare Marketing“ (40) oder „Forum“ (Zeitschrift des Medizinischen Dienstes) (7, 41), aber auch Allgemeinmagazine wie „Spiegel Spezial“ (1/2024) (42) greifen das Thema „Geschlechtssensible Medizin“ auf und weisen auf Datenlücken hin (7, 32 - 42).
- Sendungen der öffentlich-rechtlichen Anstalten wie „MAITHINK X“ im ZDF vom 5.03.2023 (43) oder „Sprechstunde – der Medizin-Podcast“ des Deutschlandfunks vom 4.7.2024 („Die Rolle des Geschlechts in der Medizin“, 44) informieren die Öffentlichkeit über die bislang vernachlässigte Forschung an Frauen und deren Erkrankungen und thematisieren die entstandenen Datenlücken.

Das wiederholte und aktuelle Aufgreifen des Themas „geschlechtssensible Medizin“ unter Betonung der nach wie vor vorhandenen Ungleichheiten und Datenlücken legt nahe, dass das *Gender Health Gap* keineswegs schon vollständig geschlossen ist und in der Öffentlichkeit eher verstärktes Interesse findet.

Geschlechtergerechtigkeit hat in der Arzneimittelforschung und -zulassung in den letzten Jahren viele Fortschritte gemacht. Selbstverständlich und konsequent angewendet wird sie

bisher jedoch nicht. Diese Tatsachen anhand der Informationen zur geschlechtssensiblen Medizin in Produktinformationen, den öffentlichen Bewertungsberichten und den Dossiers zur Nutzenbewertung darzulegen (mit der Konzentration auf zwei Beispielindikationen und auf die Jahre 2017 bis 2024 [bis 1.07. 2024]), soll Gegenstand dieser Arbeit sein.

1.4 Ziel und Aufbau der Arbeit

1.4.1 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die verfügbaren Daten von zentral zugelassenen Arzneimitteln (innerhalb der EU, nach EU/2001/20 beziehungsweise nach 536/2014, und den Jahren 2017 bis 2024 [Stand 31.05.2024]) für die Indikationen Rheumatoide Arthritis (RA) und COVID-19 daraufhin zu untersuchen, in welchem Umfang geschlechtssensibel vorgegangen beziehungsweise berichtet wurde:

- anhand der von der EMA veröffentlichten European Public Assessment Reports (EPARs) mit den dazugehörigen Medicine Overviews,
- anhand der von der EMA veröffentlichten Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC), die ebenfalls zum EPAR gehören,
- anhand der G-BA-Dossiers zur Nutzenbewertung (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>).

Insgesamt soll so die Frage beantwortet werden, was von geschlechtssensibler Arzneimittelforschung in der Öffentlichkeit ankommt.

1.4.2 Aufbau der Arbeit

In der Einleitung wurde auf die Definition, Ursachen und Hintergründe des *Gender Health Gap* in der Gesundheitsversorgung und insbesondere in der Arzneimittelforschung und -zulassung eingegangen, die Positionen des vfa und des BfArM zur Schließung der Lücke dargelegt und die vielfältigen Veröffentlichungen, die auf die verbleibende Lücke hinweisen, erwähnt. Im Teil „Hintergrundinformationen und regulatorischer Rahmen“ soll auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Medizin und die gesetzlichen Bestimmungen (international, in der EU und in Deutschland), die in der Arzneimittelforschung und -entwicklung gelten, eingegangen werden: Darüber hinaus auch auf Initiativen zur

Forschungsförderung unter Berücksichtigung von Aspekten der geschlechtssensiblen Medizin.

Der Teil „Material und Methoden“ beschreibt kurz die ausgewählten Indikationen RA und COVID-19 und die untersuchten Materialien und Informationsquellen.

Nach der Darstellung der Ergebnisse werden diese diskutiert und in den aktuellen Kontext gestellt, bevor Schlussfolgerungen gezogen und ein Ausblick geboten werden.

2 Hintergrundinformationen und regulatorischer Rahmen

2.1 Geschlecht, Gender und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Medizin

Laut der World Health Organization (WHO) bezieht sich das biologische Geschlecht („Sex“) auf die unterschiedlichen biologischen und physiologischen Merkmale von Frauen, Männern und intergeschlechtlichen Personen (45). Das biologische Geschlecht des Menschen wird durch die „3 G - Genes, Gonades and Genitals“ bestimmt (6). In erster Ebene wird es durch die Geschlechtschromosomen X und Y determiniert: Zellen biologisch weiblicher Personen enthalten in der Mehrzahl zwei X-Chromosomen⁶, Zellen biologisch männlicher Personen in der Mehrzahl ein X- und ein Y-Chromosom.⁷ Die zweite Ebene bilden die von den Keimdrüsen produzierten Sexualhormone. Weibliche Sexualhormone sind Estradiol (E2), Estriol (E3) und Progesteron; männliche Sexualhormone sind Testosteron und Dehydroepiandrosteron (DHEA). Alle Menschen (bis auf wenige Ausnahmen) produzieren alle Hormone, aber in unterschiedlichen Konzentrationen, die auch im Verlauf des Lebens, des Monats, insbesondere des weiblichen Menstruationszyklus und des Tages variieren können (6). Nahezu alle Zellen des menschlichen Körpers besitzen Rezeptoren für die Sexualhormone und werden von deren Funktionen betroffen (6). Die dritte Ebene wird durch die Genitalien/Fortpflanzungsorgane bestimmt. Nach der Geburt wird bei den meisten Menschen das Geschlecht anhand des äußeren Genitals (Vagina, Penis) zugewiesen.

Bei einem Teil der Menschen ist das körperliche Geschlecht nicht eindeutig zuordenbar. Es gibt Menschen, bei denen Chromosomen, Gonaden und/oder Genitalien teilweise männlich, teilweise weiblich sind. Diese Menschen werden als intersexuell bezeichnet. Eine klare Definition, was „intersexuell“ ist, gibt es bislang nicht (52). Angaben zum Anteil intergeschlechtlich geborener Menschen variieren zwischen 0,018 bis 3,8 Prozent (Hauck et al., 2019; zit. in 52).

⁶ Bei Frauen wird in aller Regel eines der X-Chromosomen inaktiviert und ist mikroskopisch als Barr-Körperchen identifizierbar. Ein Teil (ca. 15 Prozent) bleibt trotzdem aktiv und kann bei genetischen Defekten des anderen X-Chromosoms als eine Art „Backup“ helfen. (47)

⁷ Es gibt Abweichungen in der Zahl der X- und Y-Chromosomen, zum Beispiel beim Turner- oder Klinefelter-Syndrom.

Dabei beschränkt sich das körperliche Verschiedensein keineswegs auf die Geschlechtschromosomen, -hormone und -organe: In allen Geweben und Organsystemen wurden Unterschiede zwischen Männern und Frauen gefunden (4). Die „Bikini-Medizin“ (die Annahme, die Körper von Männern und Frauen seien gleich, außer an den Stellen, die sich unter dem Bikini befinden [26]), gilt schon lange nicht mehr.

Beispiele für geschlechtsspezifische Unterschiede sind:

- unterschiedliche Herzvolumina (750 ml bei Männern, ca. 500 ml bei Frauen) (46)
- die unterschiedliche Fett-, Muskel- und Knochenmasse: Frauen haben relativ weniger Bauchfett (46), aber insgesamt einen höheren Körperfettanteil als Männer (29), eine geringere Muskelmasse und leichtere Knochen (46)
- unterschiedliche Enzymaktivitäten zum Beispiel in der Leber (46)
- eine unterschiedliche Rezeptorausstattung (47)
- die Tatsache, dass Frauen im europäischen Vergleich über mehr Schmerzen berichten als Männer, insbesondere im Rücken- und Nackenbereich, in den Armen und Händen sowie in Füßen und Beinen (48). Das ist, obwohl sie insgesamt als schmerzempfindlicher gelten, möglicherweise damit zu erklären, dass Frauen stärker von Erkrankungen betroffen sind (8).
- die stärkere Aktivität des angeborenen und adaptiven Immunsystems von Frauen mit signifikant unterschiedlicher Immunantwort. Eine Konsequenz davon ist, dass sie weniger anfällig für Virusinfektionen sind, aber mehr an Autoimmunerkrankungen leiden (1, 29, 46).

Infolgedessen gibt es daher bei den meisten Erkrankungen Unterschiede in der Inzidenz, in der Symptomatik, dem Verlauf und den prädisponierenden Risiken (1, 29, 46, 50). Beispielsweise können Frauen häufiger und heftiger an Osteoporose, Asthma, Depression, Migräne, Reizdarmsyndrom beziehungsweise RA leiden, Männer hingegen häufiger an einigen Krebsarten (wie dem hepatozelluläre Syndrom), kardiovaskulären Erkrankungen, Schizophrenie oder Gicht (29). Ebenso können subjektive Krankheitsbelastungen (zum Beispiel bei der Psoriasisarthritis [29]) Erkrankungsinzidenzen (zum Beispiel innerhalb des rheumatischen Formenkreises) [29]) oder die Symptome (zum Beispiel bei Herzinfarkt; [1, 6, 29]) geschlechtsspezifisch unterschiedlich sein.

Aus den geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Physiologie und Pathologie leiten sich Unterschiede ab, die sich in der Pharmakotherapie bemerkbar machen, zum Beispiel:

- können die gleichen Wirkstoffe, etwa ACE-Hemmer, Metoprolol, Ciprofloxacin, Acetylsalicylsäure und andere bei Männern und Frauen unterschiedliche Wirkungen und Nebenwirkungen hervorrufen (Beispiele in 51),
- leiden Frauen häufiger und schwerer an Arzneimittel-Nebenwirkungen (50). Verschiedenen Quellen beschreiben eine Verdoppelung des Risikos für das Auftreten von Nebenwirkungen bei Frauen als bei Männern (29, 34, 95).
- Durch den größeren Körperfett- und geringeren Körperwasseranteil bei Frauen im Vergleich zu Männern haben lipophile Wirkstoffe bei ihnen ein größeres Verteilungsvolumen (und damit eine niedrigere Plasmakonzentration), hydrophile Wirkstoffe hingegen ein kleineres Verteilungsvolumen (und damit eine höhere Plasmakonzentration) (29).
- Auch der Metabolismus von Wirkstoffen kann sich aufgrund unterschiedlicher CYP-Isoenzyme oder durch unterschiedliche Glucuronidierung zwischen Männern und Frauen unterscheiden (29).
- Die Interaktion mit Proteinen im Blut kann bei Männern und Frauen verschieden sein (50).
- Die unterschiedliche Hormonausstattung beeinflusst den Abbau von Medikamenten (50).

Zu den objektiven physiologischen Unterschieden zwischen den Geschlechtern kommen in der menschlichen Gesellschaft auch soziokulturelle beziehungsweise sozial konstruierte Aspekte in Form unterschiedlicher Normen, Rollenverteilung, Bildung, Sozialstatus, Risiko- und allgemeinem Gesundheitsverhalten hinzu, die ebenfalls zu Abweichungen zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Gesundheit führen können (wie zum Beispiel Rauchen oder Inanspruchnahme von Vorsorgeangeboten) (6, 19).

Letztlich können sowohl biologische wie sozialisierte Geschlechtsunterschiede zu Ungleichgewichten bei der Forschung, der Qualität der gesundheitlichen Versorgung und damit des Gesundheitsstatus führen.

In der Vergangenheit hat sich zum Begriff Sex für das biologische Geschlecht der Begriff Gender für sozialisierte Effekte geschlechtlicher Unterscheidung etabliert. In der Praxis verschwammen die Begriffe Sex und Gender und werden häufig synonym verwendet. Besonders im englischen Sprachraum ersetzte der weniger despektierliche Begriff Gender den ursprünglichen Begriff Sex. Durch den Anstieg der Zahl von Menschen, die sich als

Transgender oder nicht-binär identifizieren, wird Gender heute häufig im Sinne einer Identität verstanden, was einer weitere Bedeutungsebene gleichkommt. Diese Ebene ist jedoch für die Arzneimittelforschung wenig hilfreich, da Medikamente auf biologische Zusammenhänge reagieren.

Daher referiert diese Arbeit, wie in der Biologie üblich, bei den Begriffen Mann, Frau, Geschlecht oder Gender auf die gewohnte Geschlechtsdefinition, die sich am biologischen Geschlecht, definiert über XX-/XY-Chromosomen und Gonaden, orientieren.

Perspektivisch könnte eine dritte Gruppe „mischgeschlechtlich“ Aufschluss darüber geben, welche Geschlechtsunterschiede genetisch, welche durch Hormone und welche durch Sozialisation erzeugt werden. Da dies bislang nicht der Fall ist, wird es auch in dieser Arbeit nicht abgebildet.

2.2 Regulatorischer Rahmen zur Erkennung und Berücksichtigung von geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Arzneimittelentwicklung

2.2.1 Präklinik

Untersuchungen neuer Arzneimittel vor dem Einsatz am Menschen werden durchgeführt, um:

- a. die pharmakologischen Eigenschaften eines Arzneimittels zunächst in vitro oder bei anderen Säugetierspezies zu bestimmen,
- b. eine möglichst sichere Anfangsdosis für die erste Exposition am Menschen festzulegen und
- c. das toxikologische Profil eines Arzneimittels zu verstehen (zum Beispiel Identifizierung der Zielorgane, Expositions-Wirkungs-Beziehungen und Reversibilität) (53).

Bereits hier ist es wichtig, mögliche geschlechtsspezifische unterschiedliche Wirkungen des potenziellen Arzneimittels festzustellen.

Die international harmonisierten Leitlinien für die präklinische Forschung werden von der International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) entwickelt (54). Die ICH-Richtlinien haben zwar keinen verbindlichen rechtlichen Status, werden aber als weltweit anerkannte

Expertenmeinungen angesehen und als Empfehlungen von den Zulassungsbehörden der EU, der USA und Japans in der Regel übernommen.

Zentrale Leitlinie für die präklinische Testung ist die *Guideline M3 (R2) - Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals* (55), in der der Umfang und Zeitplan der präklinischen Testung in Zusammenhang mit der klinischen Entwicklung vorgegeben wird (56, 57). In dieser Guideline wird für die Testung in vivo der Einsatz von Tieren beiderlei Geschlechts gefordert. Beispielsweise ist dies so für die Untersuchungen zur erweiterten Toxizität bei einmaliger Verabreichung beziehungsweise vor der Einbeziehung pädiatrischer Populationen (wenn Daten zur Reproduktionstoxizität für das Alter und das Geschlecht der untersuchten Patientengruppen relevant sind) (55). Darüber hinaus verweist die Guideline M3 (R2) auf weitere spezifische Leitlinien zur präklinischen Testung, zum Beispiel zur Genotoxizität (ICH S2) (58), Reproduktionstoxizität (ICH S5) (59), oder von Medikamenten zur Behandlung von Krebs (ICH S9) (53). Letztendlich wird in der Leitlinie M3 (R2) (55) festgeschrieben, beim Vorliegen welcher Sicherheitsdaten beziehungsweise unter welchen Umständen in den späteren klinischen Studien vulnerable Patientenpopulationen, unter anderem Frauen in gebärfähigem Alter oder außerhalb dieses, in klinische Studien eingeschlossen werden können (dazu mehr im nachfolgenden Abschnitt „Klinische Prüfungen“). In der *Sicherheits-Guideline S3A zur präklinischen Prüfung der Toxikokinetik* (60) wird auf mögliche geschlechtsdifferenzierte Betrachtungen bei der Interpretation der Studiendaten hingewiesen. Die Leitlinie gibt vor, dass, wenn sowohl männliche als auch weibliche Tiere in der Hauptstudie zur Toxikokinetik eingesetzt werden, die Exposition bei Tieren beider Geschlechter abzuschätzen ist (60). In der *Guideline S2 zur Genotoxizität* (58) ist vermerkt, dass für bestimmte Tests Daten aus der Testung nur eines Geschlechts ausreichen, wenn es in der Hauptstudie keine Hinweise auf einen toxikologisch bedeutsamen Geschlechtsunterschied gibt (zum Beispiel bei der ausschließlichen Verwendung von Männchen bei akuten Genotoxizitätstests). Allerdings wird vorgegeben, dass bei akuten Tests beide Geschlechter berücksichtigt werden sollten, wenn die bis dahin vorhandenen Ergebnisse „auf einen toxikologisch bedeutsamen Geschlechtsunterschied bei der verwendeten Tierart hinweisen“ (übersetzt, 58). In der *Guideline S9 zur präklinischen Bewertung für Medikamente zur Behandlung von Krebserkrankungen* (53) wird, zumindest bei Nicht-Nagetieren, die Einbeziehung beider Geschlechter explizit verlangt; andernfalls muss eine Begründung für die Einbeziehung nur eines Geschlechtes gegeben werden.

Die zusammenfassende Guideline *E6 (R2) zur Guten Klinischen Praxis* (61) sieht eine Zusammenstellung der relevanten klinischen und präklinischen Daten über das Prüfpräparat in der Investigator's Brochure vor, wobei die Auflistung der eingesetzten Versuchstiere pro Gruppe nach Anzahl und Geschlecht, sofern bekannt, gefordert ist. Dasselbe ist auch in der vorläufigen überarbeiteten und in Diskussion befindlichen Version der Leitlinie E6 vorgesehen (62). Der Ausdruck „*sofern bekannt/verfügbar*“ kann aber auch darauf hindeuten, dass nicht in jeder Versuchsreihe Tiere beider Geschlechter eingeschlossen werden müssen.

Über diese bestehenden Leitlinien hinaus gibt es bei Übersichtsvorträgen zur geschlechtssensiblen Medizin die generelle Empfehlung dafür, bei der präklinischen Entwicklung von Arzneimitteln männliche und weibliche Tiere grundsätzlich zu berücksichtigen (30, 63).

2.2.2 Klinische Prüfungen

Die Brücke von der Präklinik zum zugelassenen Arzneimittel wird durch klinische Prüfungen geschlagen. Diese unterliegen strengen gesetzlichen Vorgaben. Im Folgenden wird dargelegt, wie die Berücksichtigung möglicher Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Gesetzen, Verordnungen, Erklärungen und Leitlinien zur klinischen Forschung festgeschrieben ist.

a.) Deklaration von Helsinki

Die ethischen Anforderungen an jede klinische Prüfung beziehungsweise medizinische Forschung am Menschen (einschließlich der Forschung an identifizierbaren menschlichen Materialien und Daten) sind in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (64) zusammengefasst. Diese Deklaration ist die einflussreichste internationale ethische Richtlinie für die biomedizinische Forschung am Menschen. Das Wohlergehen der Probanden hat per Deklaration Vorrang vor den Interessen der Wissenschaft. Im Artikel 13 heißt es: „*Gruppen, die in der medizinischen Forschung unterrepräsentiert sind, sollten einen angemessenen Zugang zur Teilnahme an der Forschung erhalten.*“ (64). Direkte Anmerkungen zu einer geschlechtssensiblen Medizin sind nicht enthalten.

b.) Leitlinien (Guidelines) und Erwägungen (Considerations) des ICH

Klinische Prüfungen aller Phasen werden nach den Prinzipien der „Guten Klinischen Praxis“ (Good Clinical Practice; GCP) durchgeführt. Dieses international etablierte Qualitätsverfahren ist in der *ICH-Guideline E6* (61) festgelegt und durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als europäische Leitlinie *EMA/CHMP/ICH/135/1995* (65) etabliert. Die Einhaltung der hier festgelegten Standards bietet den Patient*innen und der Öffentlichkeit die Gewähr, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der an Studien beteiligten Personen im Einklang mit den in der Deklaration von Helsinki festgelegten Grundsätzen geschützt werden, und dass andererseits durch diese Standards die in klinischen Prüfungen erhobenen Daten glaubwürdig sind (61).

Ein Grundprinzip der Arzneimittelentwicklung lautet, dass Patienten, die in klinische Studien eingeschlossen werden (Stichprobe), angemessen repräsentativ für die Population sein sollten, die später mit diesem Arzneimittel behandelt werden soll (Grundgesamtheit) (66), da Teilpopulationen unterschiedlich auf ein und dieselbe Arzneimittelbehandlung ansprechen können (67). Diese Forderung schließt einen verhältnismäßigen und angemessen dokumentierten Einschluss von Frauen in klinische Studien sowie eine entsprechende Charakterisierung, Analyse und Bewertung dieser Teilpopulation ein und zieht sich durch mehrere ICH-Guidelines:

- Im Kapitel/Abschnitt 6 der GCP-Leitlinie E6 (61) „*Protokoll der klinischen Studie und dessen Änderungen*“ muss im Unterpunkt 2 (6.2.6) die zu untersuchende Population beschrieben werden.
- Die Darlegung zur Pharmakokinetik, zum Produktmetabolismus beim Menschen sowie die vorhandenen Kenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit des Prüfpräparates sollen aufgeschlüsselt nach Untergruppen der Bevölkerung (zum Beispiel Geschlecht, Alter und eingeschränkte Organfunktion) sein (61).
- Auch bekannte Unterschiede bei Mustern beziehungsweise Häufigkeiten von Nebenwirkungen zwischen den Untergruppen sollen erörtert werden (61).
- Geschlechtsspezifische Angaben werden in der Leitlinie also in die aufzuführenden „Untergruppen“ von bisherigen Studienpopulation eingeordnet.
- Die GCP-Leitlinie wird zurzeit überarbeitet, die o.g. Anforderungen sind im überarbeiteten Entwurf ebenso enthalten (62). In den Kommentaren zum Entwurf (S3) gibt es einen

- Kommentar zum Schlagwort „sex“: Die „Society for Clinical Research Sites“ (SCRS), hinterfragt, wie „Vielfalt“ gemessen werden soll: Anhand von ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht, Geschlechtsidentität, Alter, Geografie, Nationalität, neurokognitiven Fähigkeiten, Religion und/oder sozioökonomischem Status – und fordert, dass der Sponsor einer Studie für diese Vorgaben verantwortlich ist (68).
- In der *ICH-Leitlinie E3 zur Struktur und zum Inhalt von Studienberichten (Clinical Study Reports)* wird unter anderem eine angemessene demografische (einschließlich geschlechtsspezifische) Beschreibung, Analyse und Bewertung der Patientenpopulation und entsprechend aufgeschlüsselte Angaben zur Dosierung, Ausmaß der Exposition und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gefordert. Sogar der Menstruationsstatus wird als möglicher relevanter Faktor genannt (69).
 - Die *Leitlinie E4 zur Charakterisierung der Dosis-Wirkungs-Beziehung eines Arzneimittels* fordert die Identifizierung und Analyse von Faktoren, die zu einer unterschiedlichen Pharmakokinetik führen, einschließlich der Betrachtung des Geschlechts (als eines von mehreren demografischen Charakteristika) (70).
 - Die *Leitlinie E8 zu allgemeinen Grundsätzen von klinischen Studien* (71) weist auf die Berücksichtigung pharmakokinetischer Informationen bei bestimmten „*besonderen Bevölkerungsgruppen*“, wie bei Schwangeren oder Stillenden, sowie auf bestimmte Sicherheitsvorkehrungen hin, die insbesondere bei der Einbeziehung zu treffen sind (zusätzliche präklinische Bewertungen, Nachbeurteilung von aufgetretenen Schwangerschaften, Überwachung von Säuglingen stillender Mütter) (71).
 - In Bearbeitung ist derzeit das *Konzeptpapier zur Leitlinie E21 über die Einbeziehung von schwangeren und stillenden Frauen in klinische Prüfungen* (72). Schwangere und Stillende benötigen, ebenso wie alle anderen Menschen auch, Arzneimittel für die Vorbeugung oder Behandlung von akuten, chronischen oder schwangerschaftsbedingten Erkrankungen. Zudem steigt die Inzidenz der vor der ersten Schwangerschaft diagnostizierten chronischen Krankheiten an, da Frauen die Geburt ihres ersten Kindes auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, entsprechend auch das Alter der Erstgebärenden und der Body Mass Index (BMI) bei der ersten Empfängnis (73). Durch die Erarbeitung klarer Empfehlungen, Strategien und Methoden zur Nutzen-Risiko-Abwägung, zur Anwendung oder Nicht-Empfehlung von Pharmazeutika für Schwangere oder Stillende wird dem dringenden Bedarf nach der Erhebung zuverlässiger Daten zur Wirksamkeit,

- Sicherheit oder Pharmakokinetik von Arzneimitteln, zur Verbesserung der klinischen Entscheidungsfindung für ihre Verwendung beziehungsweise einer verbesserten Produktkennzeichnung Rechnung getragen (72). Das Vorliegen von entsprechenden präklinischen Daten zur Reproduktions- und Genotoxizität gemäß der Leitlinie M3 (R2) (55), strikte Freiwilligkeit, Zustimmung nach Aufklärung über die möglichen Risiken und angemessene Sicherheitsvorkehrungen sind hierbei Voraussetzungen.
- Im multidisziplinären Sektor der ICH-Guidelines gehen die *Leitlinien M4E (74) über Format und Struktur der Darstellung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im CTD* (Common Technical Document), (Module 2 und 5) und *M3 (R2) (55)* auf die Einbeziehung von Frauen in klinische Studien ein.
 - In der Guideline M4E (R2) (74) wird eine angemessene demografische (inklusive einer geschlechtsspezifischen) Charakterisierung, Analyse und Bewertung der Patientenpopulation einschließlich der Einordnung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen und der Studienergebnisse (mitsamt den Angaben bei Risiken, unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden Ereignissen und Studienabbrüchen) im CTD gefordert (74). Die Leitlinie M3 (R2) (55) regelt neben dem Umfang der präklinischen Testung auch den Zeitplan, wann, das heißt beim Vorliegen welcher präklinischen Daten Frauen in klinische Studien einbezogen werden können. Demnach können nicht mehr gebärfähige Frauen (dauerhaft sterilisiert oder postmenopausal) in Studien einbezogen werden, bevor Daten zur Reproduktionstoxikologie vorliegen, sofern Ergebnisse zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung existieren, auch in Studien der Phasen I und II (57). Frauen im gebärfähigen Alter sollen aufgrund des hohen Risikos der unbeabsichtigten Exposition eines Embryos oder Fötus nur dann in klinische Studien eingeschlossen werden, wenn Studien zur Reproduktionstoxikologie mit Ergebnissen zur geringen Bedenklichkeit abgeschlossen sind und wenn eine Schwangerschaft während der klinischen Studie sicher ausgeschlossen wird (zum Beispiel durch regelmäßige Schwangerschaftstests vor und während der Studie, die Anwendung hochwirksamer Verhütungsmethoden mit einer Versagensrate von weniger als 1 Prozent pro Jahr (nach dem Pearl-Index) und die Teilnahme an der Studie erst nach einer bestätigten Regelblutung; [55]). Schwangere Frauen sind von klinischen Studien grundsätzlich ausgeschlossen, sofern das Studienmedikament nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft bestimmt ist. Ist der Einschluss Schwangerer vorgesehen, soll diese Entscheidung nach dem Vorliegen der Daten zur Reproduktions-

und Genotoxizität getroffen werden (55). Es bleibt abzuwarten, inwieweit diese Leitlinie mit einem Inkrafttreten der Leitlinie E21 (72) entsprechend angepasst wird.

Neben der in Diskussion befindlichen Leitlinie E21 gibt es bislang gültige Guidelines für klinische Studien lediglich zu zwei spezifischen vulnerablen Gruppen: die Leitlinie *E7 zu geriatrischen Patient*innen* (66) und die *Leitlinie E11 zu klinischer Forschung bei Kindern* (75). Zur Einbeziehung von Frauen generell in klinische Studien und der geschlechtsspezifischen Betrachtung und Einordnung der Ergebnisse veröffentlichte der ICH 2009 eine Überarbeitung des 2004 publizierten Dokuments „*Geschlechtsspezifische Erwägungen bei der Durchführung von klinischen Prüfungen*“ (67), und kam zu dem Schluss, dass Frauen - durch die zahlreichen direkten oder indirekten Verweise auf die Geschlechtszugehörigkeit und deren Beachtung in den in der Betrachtung aufgeführten Leitlinien - ausreichend berücksichtigt seien, so dass keine spezifische Leitlinie für die klinische Prüfung von Arzneimitteln bei Frauen nötig sei. Frauen seien im Allgemeinen innerhalb der zulassungsrelevanten Studien in den Studienpopulationen angemessen vertreten, und zwar in dem Maße, wie man es aufgrund der geschlechtsspezifischen Prävalenz der Krankheit oder des Leidens in der Zielpopulation vorhersagen würde (67). Auch die Einbeziehung von Frauen im gebärfähigen Alter ergäbe keinen signifikanten Unterschied zwischen dieser Teilpopulation und der Bevölkerung insgesamt (GAO-Erhebung 1992, zit. in 67). Lediglich die Beteiligung von Frauen in den Studienphasen I – II sei geringer als in Phase III (was auch für Deutschland im vfa-Positionspapier, 2023 (17) bestätigt wird).

c.) Gesetzgebung innerhalb der EU

Das Jahr 2004 gilt mit dem Inkrafttreten der *Richtlinie 2001/20/EU* (15) im Rückblick als EU-weiter Neustart der gesetzlich vorgeschriebenen Einbindung von Frauen und zur Beachtung der geschlechtssensiblen Medizin mit der Ermittlung eventueller Unterschiede zwischen Männern und Frauen in klinischen Studien. Die Richtlinie wurde im Januar 2022 von der Verordnung EU/536/2014 (16) abgelöst und damit die Einbeziehung von Frauen in klinische Studien fortgeschrieben.

Wird allerdings im Text der Richtlinie 2001/20/EU (15) nach den Worten „Geschlecht“ oder „Frauen“ gesucht, findet sich kein einziger Treffer. Bei den aufgeführten erwogenen Gründen zum Beschluss der Richtlinie heißt es im Punkt 3 zur Berücksichtigung von Kindern: „*Aber*

gerade bei Kindern ist es notwendig, klinische Studien durchzuführen, um die Behandlung dieser Bevölkerungsgruppe zu verbessern. ... Sie unterscheiden sich in ihrer Entwicklung sowie physiologisch und psychologisch von Erwachsenen, so dass zum Wohle dieser Bevölkerungsgruppe Forschungen wichtig sind, die Alter und Entwicklungsstand berücksichtigen.“ (15).

Eine ähnliche und klare Äußerung zu den physiologischen und sozialen Unterschieden von Frauen gegenüber Männern wäre wünschenswert.

Insgesamt allerdings bezieht sich diese vorherige Richtlinie für klinische Studien ausdrücklich auf die Anforderungen der guten klinischen Praxis (Begründung 15; Art. 1, Abs. 4; Art. 15, Abs. 1), in denen wiederum (unter anderem in 61) Angaben zu „Untergruppen“ der Studienpopulation, zu denen auch die Aufschlüsselung nach Geschlecht erfolgt, gefordert werden.

Die seit dem 31. 01.2022 geltende *EU-Verordnung zur Durchführung von klinischen Studien 536/2014//EU* (16) enthält viele neue Bestimmungen, die die Einbeziehung von Aspekten des Geschlechts in die Arzneimittelregulierung verbessern. Bereits bei der Begründung für die Gesetzgebung heißt es im Punkt 14, dass die *„an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Prüfungsteilnehmer ... repräsentativ für die Bevölkerungsgruppen, zum Beispiel die Geschlechter- und Altersgruppen, sein, (sollten), die voraussichtlich das in der klinischen Prüfung untersuchte Arzneimittel anwenden werden.“* (16). Abweichungen seien im Prüfplan zu begründen. Art. 6 der Verordnung gibt vor, dass im Genehmigungsantrag für die klinische Prüfung *„die Gruppen der an der klinischen Prüfung teilnehmenden Prüfungsteilnehmer die zu behandelnden Bevölkerungsgruppen abbilden“* (16). Falls dies nicht der Fall ist, muss hierfür eine Begründung erfolgen. Auch zum geforderten Nachweis, dass die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten zuverlässig und belastbar sind, gehört unter anderem die Erläuterung des geplanten Probenumfangs. Diese Forderung wird im Anhang 1 der Verordnung präzisiert, wobei für das Antragsdossier *„eine Begründung für die Geschlechts- und Altersverteilung der Prüfungsteilnehmer und, wenn ein Geschlecht oder eine Altersgruppe von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen wird oder darin unterrepräsentiert ist, eine Erläuterung der Gründe dafür und eine Begründung der Ausschlusskriterien“* angegeben werden muss. (16, Annex I, D Prüfplan, 17 y). Darüber hinaus wird unter Annex I, D Prüfplan h *„eine Beschreibung der Gruppen und Untergruppen der Prüfungsteilnehmer ... einschließlich Gruppen mit besonderen Bedürfnissen (zum Beispiel*

Alter, Geschlecht, ...)“ gefordert (16). Bei den geforderten Zusammenfassungen der Ergebnisse der klinischen Prüfung (Annex IV beziehungsweise V: Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung beziehungsweise Zusammenfassung der Ergebnisse für Laien) sind die Analysen zu den Prüfungsteilnehmer*innen aufgeschlüsselt unter anderem nach Altersgruppen und Geschlecht vorzunehmen (16). Die Transparenz aus den Daten der klinischen Forschung wird – durch den erforderlichen Eintrag in das zum Teil öffentlich einsehbare CTIS-Register – deutlich gesteigert, und es sind explizit für das untersuchte Arzneimittel repräsentative demografische Gruppen, unter anderem in Hinblick auf das Geschlecht, mit einzubeziehen (73). Darüber hinaus sind die Bedingungen, unter denen Schwangere oder Stillende in klinische Prüfungen einbezogen werden können, neu definiert (16, Kap. V, Art. 33). Dadurch ist es langfristig möglich, Erkenntnisse zur Anwendung von Arzneimitteln (nicht nur) bei schwangeren und stillenden Frauen zu gewinnen (16, 73).

Dem Europäischen Parlament geht die Clinical Trials Regulation allerdings nicht weit genug: In Entschlüssen *„zur Förderung der Gleichstellung der Geschlechter in den Bereichen psychische Gesundheit und klinische Forschung“* 2017 (21) und *„zu der EU-Strategie für die Gleichstellung der Geschlechter“* 2021 (22) wird kritisiert, dass die Verordnung außer für Schwangere und Stillende keine besonderen Vorschriften für Frauen enthält, und es wird eine separate Leitlinie der EMA *„für Frauen als besondere Bevölkerungsgruppe in klinischen Studien“* gefordert.⁸

d.) Gesetzgebung in Deutschland

2004 wurden die Bestimmungen zur Durchführung klinischer Prüfungen mit der 12. AMG-Novelle in das deutsche *Arzneimittelgesetz (AMG)* (§§ 40 – 42) (77) implementiert. Da es sich bei der damaligen EU-Gesetzgebung 2001/20/EU (16) um eine Richtlinie handelte, wurden deren Anforderungen in nationales Recht umgesetzt. Ebenso wurde die GCP-Leitlinie des ICH (61) bis zum 26.01.2022 in das deutsche AMG (76) implementiert.

Zur Einbeziehung der Geschlechter in die klinische Forschung hieß es in § 42 der Vorgängerversion des AMG (vor dem 27.01.2022, [76]), dass der Sponsor bei der Antragstellung auf Genehmigung einer klinischen Prüfung der zuständigen Bundesoberbehörde sowie der zuständigen Ethik-Kommission gemäß § 7 Abs. 2 Nr. 12 eine

⁸ Auf die Entschlüsse wird auch in der Diskussion (Abschnitt 5) eingegangen.

„Begründung dafür, 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“ vorzulegen hatte (76). Weiterhin legte § 42 Abs. 2 Satz 3 Nr. 2 dieser Vorgängerversion des AMG fest, dass die Genehmigung einer klinischen Prüfung durch die Bundesoberbehörde versagt werden kann, wenn „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“. (76). Ein analoger Versagungsgrund bestand bei der zuständigen Ethik-Kommission gemäß § 42 Abs. 1 Satz 7 Nr. 2 AMG. Auch die Bestimmungen in der bis 2022 geltenden *Verordnung über die Einhaltung der Guten Klinischen Praxis (GCP-VO)* enthielten die Aufforderung, geschlechtsbezogene Aspekte im Rahmen von klinischen Prüfungen bei der Erforschung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln einzubeziehen. Die Zusammensetzung der Studienpopulation sollte die Prävalenz der untersuchten Indikation in der Bevölkerung berücksichtigen, die erhobenen Studiendaten sollten Aussagen über mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede des geprüften Arzneimittels ermöglichen (76).

Die deutsche GCP-VO trat mit der Implementierung der Verordnung EU/536/2014 (16) in das AMG am 27.01.2022 (77) außer Kraft. Wesentliche Regelungen dieser nationalen Verordnung sind jetzt in der entsprechenden EU-Verordnung 536/2014 (16) enthalten. Für klinische Prüfungen, die entsprechend den Übergangsbestimmungen der EU-Verordnung 536/2014 noch gemäß der Richtlinie 2001/20/EG eingereicht wurden, gilt die GCP-VO für eine Übergangsfrist bis zum 31.01.2025.

Der Wortlaut des AMG in der aktuell geltenden Fassung (77) bezieht sich aufgrund der unmittelbaren Umsetzung einer EU-Verordnung in geltendes Recht strikt auf die Verordnung 536/2014 (16) und enthält daher keine Formulierungen wie die Vorgängerversion (76), sondern Bezüge auf die Verordnung. § 42 AMG beschreibt zum Beispiel in Absatz 2 Satz 1 als Korrekturmaßnahme, dass die Genehmigung einer klinischen Prüfung zurückgenommen beziehungsweise als ruhend angeordnet werden kann, sollten die Voraussetzungen nach Verordnung EU/536/2014 nicht vorliegen (77).

Korrekturmaßnahmen bei Fehlen von Voraussetzungen nach Artikel 6 Absatz 1 Buchstabe a, b und e der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (16) (unter anderem, ob die Gruppen der an der klinischen Prüfung teilnehmenden Prüfungsteilnehmer die zu behandelnden Bevölkerungsgruppen abbilden beziehungsweise einer nötigen Begründung bei Abweichung) sind an die Stellungnahme der zuständigen Ethik-Kommission gebunden (77, § 42 Abs. 5 Satz 3).

§ 41 a Abs. 3 Punkt 3 des AMG in der Vorgänger- und in der aktuellen Fassung regelt die Zusammensetzung der registrierten Ethikkommissionen: „...der Ethik-Kommission gehören weibliche und männliche Mitglieder an und bei der Auswahl der Mitglieder und externen Sachverständigen werden Frauen und Männer mit dem Ziel der gleichberechtigten Teilhabe gleichermaßen berücksichtigt.“ (76, 77). Dies ist als Schritt, in die Sicht der Ethikkommission geschlechtssensible Aspekte einzuführen, anzusehen.

Das 2011 in Kraft getretene *Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)* (78) etablierte mit der frühen Nutzenbewertung eine Verpflichtung zum Nachweis beziehungsweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard. Hierzu hat der Hersteller eines neuen Arzneimittels zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens dem Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA) ein Dossier mit den beziehungsweise dem Nachweis/en über den Zusatznutzen gegenüber einer zuvor vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen. Die Inhalte dieses Dossiers sind in der Verfahrensordnung des G-BA (79) festgelegt und sollen laut vfa innerhalb von Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1) auch eine geschlechtsspezifische Auswertung der zulassungsrelevanten Studien enthalten (80, 81).

Im Dezember 2023 wurde die *Nationale Pharmastrategie in Deutschland* veröffentlicht, um die Rahmenbedingungen für den Pharmabereich in Deutschland zu verbessern (82). Ziele der Strategie sind es, die Attraktivität des Pharmastandortes Deutschlands wieder zu erhöhen und – nach den Erfahrungen der Pandemie – eine zuverlässige Versorgung sicherzustellen. Ein wesentlicher Bestandteil der Strategie ist es, die klinische Prüfung von Arzneimitteln zu vereinfachen und zu beschleunigen. Diese Ziele schlagen sich im Entwurf des *Medizinforschungsgesetzes* (83) nieder, das am 4. Juli 2024 im Bundestag in 2./3. Lesung beschlossen wurde. Analog zum AMG § 41 a Abs. 3 Punkt 3 ist im Entwurf des Medizinforschungsgesetzes (83) für den ergänzten und neu formulierten § 41 c zur

Zusammensetzung der Spezialisierten Ethikkommission für besondere Verfahren ebenfalls eine gleichberechtigte Teilhabe von Männern und Frauen vorgesehen. Weitere Anmerkungen zur geschlechtssensiblen Medizin finden sich im Gesetzesentwurf nicht.

Im *Koalitionsvertrag* der derzeitigen Bundesregierung 2021 - 2025 (84) heißt es im Abschnitt „Pflege und Gesundheit“ unter „Ambulante und Stationäre Gesundheitsversorgung“: *„Wir berücksichtigen geschlechtsbezogene Unterschiede in der Versorgung, bei Gesundheitsförderung und Prävention und in der Forschung und bauen Diskriminierungen und Zugangsbarrieren ab. Die Gendermedizin wird Teil des Medizinstudiums, der Aus-, Fort- und Weiterbildungen der Gesundheitsberufe werden.“* Insbesondere die Absicht, geschlechtssensible Medizin in die medizinische Ausbildung aufzunehmen, wird von Expertinnen und Experten als wichtiger Fortschritt, der einen andauernden Prozess anstößt, ausdrücklich begrüßt (85).

Mit der ab Oktober 2025 geltenden neuen *Approbationsordnung* (86) soll zukünftig das Fach „Gendermedizin“ in die Liste der klinischen Fächer des Curriculums des Medizinstudiums aufgenommen und damit die geschlechtssensible Medizin in den Lehrplänen für das Medizinstudium verankert werden, um somit langfristig die Gesundheitsversorgung für alle Geschlechter zu verbessern (87 - 88).

e.) Weitere Verankerung der geschlechtssensiblen Medizin in europäischen Initiativen und der Forschungsförderung

Standpunkt/aktuelles Sitzungsprotokoll des CIOMS zur Berücksichtigung von Geschlechts- und Genderaspekten in der medizinischen Forschung

Der Rat für Internationale Organisationen der medizinischen (CIOMS) ist eine internationale, regierungsunabhängige und nicht gewinnorientierte Organisation (gegründet durch WHO und UNESCO) und Bestandteil der wissenschaftlichen biomedizinischen Gemeinschaft zur Forschungsförderung, unter anderem bei der Beratung zu Ethikfragen (89). Am 2. Februar 2023 fand in Genf ein Meeting gemeinsam mit der internationalen Non-Profit-Organisation GENDRO statt (die sich als Aufgabe u. a. die Aufnahme geschlechtsspezifische Aspekte in der Forschung über alle Disziplinen hinweg gemacht hat), um am Beispiel der Arbeit von Ethikkommissionen den Umgang mit dem „Gender Bias“ (geschlechtsspezifische Verzerrungen) in der Forschung zu diskutieren (90). Trotz eines Konsenses über die Bedeutung von Geschlecht und Gender als Gesundheits-

determinanten würden diese Aspekte nur langsam in die routinemäßige Forschung aufgenommen, und es existierten noch erhebliche Lücken bei der Einbeziehung geschlechtssensibler Aspekte (ausgeführt am Beispiel der Arbeit von Ethikkommissionen als einer der Stellschrauben in der medizinischen Forschung) (20). Es gehe dabei nicht nur um die reine Einbeziehung von Männern und Frauen in Studien, sondern vor allem um die Erhebung nach Geschlecht aufgeschlüsselter Daten und letztlich um eine aussagekräftige geschlechtsspezifische Analyse. In vielen Produktinformationen werden geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Männern und Frauen, die nichts mit der Fortpflanzung zu tun haben, bei der Auflistung der „*besonderen Bevölkerungsgruppen*“ wenig oder gar nicht berücksichtigt. Langfristig wird es von der Organisation als Ziel angesehen, bei einer Überarbeitung der CIOMS-Ethikrichtlinien (möglicherweise im Anschluss an die Überarbeitung der Helsinki-Erklärung), die Aspekte Geschlecht und Gender in der Gesundheitsforschung ausdrücklicher zu berücksichtigen (90).

Forschungsförderung in der EU

Horizon Europe (91) stellt das EU-Rahmenprogramm für Forschung und Innovation für 2021 bis 2027 dar mit dem Ziel, „*eine wissens- und innovationsgestützte Gesellschaft und wettbewerbsfähige Wirtschaft aufzubauen und zu einer nachhaltigen Entwicklung beizutragen*“ (92). Innerhalb des Clusters „Gesundheit“ (als Bestandteil der Programmsäule „Globale Herausforderungen und industrielle Wettbewerbsfähigkeit Europas“) ist bei den Tätigkeiten zur Forschung und Innovation auch die klinische Forschung ausdrücklich einbezogen (92) und darüber hinaus „*die Sicherstellung der Berücksichtigung — sofern relevant — der Geschlechterperspektive für die Prävention, Diagnose, Beobachtung, Behandlung und Heilung von Krankheiten sowie die Entwicklung von Gesundheitstechnologien*“ herausgestellt (91). Bei der Einreichung von Projekten innerhalb dieses Forschungsrahmenprogramms muss ein Plan zur Gleichstellung der Geschlechter (als Kriterium für die Förderungswürdigkeit) vorgelegt und die Geschlechterdimension beziehungsweise -sensibilität integriert werden (als eines der Vergabekriterien). Letztendlich wird bei der Entscheidung über die Förderung auch auf die Repräsentation aller Geschlechter in den Führungsteams der einreichenden Projektgruppen/Organisationen geachtet (6). Diese Berücksichtigung der Variable „Geschlecht“ bei der Vergabe von Forschungsgeldern wird langfristig die Berücksichtigung

von Geschlechterunterschieden auch in der Grundlagen- und klinischen Forschung steigern (6, 50). Untersuchungen belegen, dass der Anteil und die Qualität geschlechtssensibler Analysen innerhalb von biomedizinischen Forschungsprojekten mit dem Frauenanteil steigt (6, 93).

3 Material und Methoden

3.1 Auswahl der Beispiel-Indikationen „RA“ und „COVID-19“

Die Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen sich aus Gründen der Kapazität auf zwei beispielhafte Indikationen fokussieren, bei denen

- a.) geschlechtsspezifische Unterschiede bekannt sind und
- b.) zu denen die EMA in den letzten Jahren innovative Wirkstoffe für die EU in einem zentralisierten Zulassungsverfahren (Centralised Procedure, CP) zugelassen hat.

Somit kann hier eine Berücksichtigung von geschlechtssensiblen Aspekten entsprechend der neuesten Gesetzgebung erwartet werden.

3.1.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pathophysiologie und Symptomatik der Indikationen

Beide ausgewählten Erkrankungen haben etwas mit dem menschlichen Immunsystem zu tun: RA ist eine Autoimmunerkrankung und COVID-19 eine durch Coronaviren verursachte Infektion.

Das menschliche Immunsystem ist das körpereigene Abwehrsystem gegenüber fremden Substanzen oder Lebewesen, das zwischen „eigen“ und „fremd“ unterscheidet und der Erhaltung der körperlichen Integrität dient (94). Das Immunsystem von Frauen gilt gegenüber dem von Männern als stärker (1, 46), was dazu führt, dass Frauen zwar Infektionen besser überstehen und auf Impfungen eine bessere Immunreaktion entwickeln können, sie aber andererseits anfälliger für Autoimmunerkrankungen und Allergien macht (95). Dieser Unterschied wird darauf zurückgeführt, dass Frauen zum Schutz von sich entwickelnden Föten eine besonders schnelle und starke Immunreaktion entwickelt haben (96). Autoimmunerkrankungen treten auf, wenn das Immunsystem körpereigene Zellen oder Gewebe angreift, was zu einer chronischen Erkrankung mit Schäden oder Zerstörung von Organen führt. Etwa 8 Prozent der Bevölkerung sind von Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel Typ-1-Diabetes, Lupus erythematodes, RA, Multiple Sklerose oder über 80 weiteren Erkrankungen betroffen. Allerdings sind 78 Prozent der Betroffenen Frauen, da Frauen diese Art von Krankheiten dreimal häufiger als Männer entwickeln (95).

Rheumatoide Arthritis (RA)

RA ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung hauptsächlich der Synovialis der peripheren Gelenke mit dem klinischen Bild einer Polyarthritits (97, 98). Eine fortschreitende Zerstörung der Gelenkstruktur mit systemischen Symptomen ist die Folge (98). In Deutschland sind (geschätzt) 0,8 bis 1,2 Prozent der Bevölkerung betroffen (560.000 bis 830.000 Patient*innen) (99).

RA betrifft Frauen häufiger, stärker und ca. zehn Jahre früher als Männer. Das Risiko, eine RA zu entwickeln, ist bei Frauen dreifach höher im Vergleich zu dem von Männern (100, 101, 109). Auch bei den Betroffenen, die starke krankheitsbedingte Schmerzen angeben, ist der Frauenanteil deutlich höher. Zudem treten bei Frauen mit RA andere Begleiterkrankungen auf als bei Männern mit RA (100, 101).

Corona-Virus Disease-19 (COVID-19)

Bei COVID-19 handelt es sich um eine erstmals 2019 aufgetretene, durch das Coronavirus SARS-CoV-2 (SARS-assoziiertes Coronavirus 2) ausgelöste Infektionskrankheit, die zwischen 2020 und 2023 eine Pandemie auslöste. Mit Stand 15.05.2024 wurden in Deutschland insgesamt mehr als 38.8 Millionen Infektionen und 183.115 Todesfälle durch COVID-19 gemeldet (102).

Männer und Frauen waren und sind unterschiedlich von der Erkrankung betroffen. Beide Geschlechter waren etwa gleich häufig erkrankt, Männer hatten allerdings im Durchschnitt häufiger schwerere Verläufe und starben etwa doppelt so häufig wie Frauen (46, 103). Frauen litten beziehungsweise leiden dafür häufiger an Long Covid, einem Erschöpfungssyndrom mit langanhaltenden Beschwerden im Nachgang einer Infektion mit SARS-CoV-2 (46). Ähnliche Geschlechtsunterschiede sind bei Infektionskrankheiten schon länger bekannt (104).

Darüber hinaus werden geschlechtsspezifische Unterschiede bei einer COVID-19-Erkrankung im endokrinen System, im Immunsystem und im Renin-Angiotensin-System diskutiert (105, 106).

Das unterschiedlich starke Immunsystem der beiden Geschlechter hat auch einen Einfluss auf die Impfreaktionen: Frauen erreichen Antikörper-Schwellenwerte eher, neigen zu stärkeren Impfreaktionen (wie zum Beispiel Schmerzen an der Einstichstelle), dafür hält der Impfschutz bei ihnen länger an (1, 46, 104).

Vor dem Hintergrund der Arzneimittelforschung zur COVID-19-Pandemie zeigt sich, dass sowohl bei der Registrierung klinischer Studien als auch in deren Auswertung die Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede nur zu einem geringen Teil eingeplant war beziehungsweise nur bei der Hälfte der insgesamt einsehbaren Daten erhoben worden war (6, 27).

3.2 Identifizierung der untersuchten Arzneimittel

Zunächst wurde ein Download der detaillierten Liste der EMA für Human-Arzneimittel (107) erstellt und die erhaltene Tabelle wie folgt durch Filter reduziert:

Category:	Human
Medicine status:	Authorised
Therapeutic area (MeSH)	Arthritis, Rheumatoid und COVID-19 virus infection
Accelerated assessment	No
Biosimilar	No
Conditional approval	No
Exceptional circumstances	No
Generic or hybrid	No
Orphan medicine	No
Marketing authorisation date	zwischen 2017 und 2024

Die Abfrage wurde am 23.08.2024 durchgeführt und die Dokumente am 23.08.2024 und (für in der Woche danach aktualisierte Dokumente) am 1.09.2024 von der Webseite der EMA und des G-BA heruntergeladen (109 – 167).

Es wurden nur die Arzneimittel berücksichtigt, deren Zulassung nicht erloschen ist beziehungsweise zurückgezogen wurde.

Die Kategorien „generic or hybrid“ und „biosimilar“ wurden von der Auswahl ausgeschlossen, um sich auf die Informationen neu zugelassener Wirkstoffe zu beschränken, in denen die Berücksichtigung von geschlechtsspezifischen Aussagen nach der aktuellen Gesetzgebung aus den letzten sieben Jahren erfolgt sein sollte. Die Kategorien „accelerated assessment“, „conditional approval“, „exceptional circumstances“ und „orphan medicine“ wurden auf „nicht auswählen“ gesetzt, da auf dieser Grundlage

zugelassene Arzneimittel auf der Basis begrenzter Daten bzw. kleiner Patientenpopulationen bewertet und zugelassen werden.

3.3 Untersuchte Informationen zur Beantwortung der aufgeführten Fragen

Die im Folgenden aufgelisteten Informationsquellen zu den identifizierten Wirkstoffen wurden daraufhin untersucht, ob und in welchem Umfang geschlechtssensible Daten erhoben und analysiert wurden:

a.) anhand der von der EMA veröffentlichten European Public Assessment Reports (EPARs) von zentral zugelassenen Arzneimitteln:

Wurde in den veröffentlichten Bewertungsberichten die Tatsache, ob geschlechtssensible Analysen durchgeführt wurden, angegeben sowie die Ergebnisse dieser Analysen aufgeführt?⁹

Im Einzelnen:

- Frage 1: Werden die präklinischen Versuche in vivo an Versuchstieren beiderlei Geschlechts durchgeführt und werden geschlechtsspezifische Unterschiede, sofern vorhanden, aufgeführt?
- Frage 2: Werden in den angeführten klinischen Studien Männer und Frauen in den Zahlenverhältnissen, die der Epidemiologie der Erkrankung entsprechen, eingeschlossen (bei RA 1:3, bei COVID-19 1:1)?
- Frage 3: Werden geschlechtsspezifische Unterschiede in der PK dargestellt bzw. angegeben, dass aufgrund der Untersuchungen keine Dosisanpassung nach Geschlecht notwendig sei?
- Frage 4: Werden Subgruppenanalysen nach Geschlecht beschrieben?

b.) anhand der „Medicine Overviews“ (die laienverständliche Zusammenfassung zum Produkt im Frage-Antwort-Format):

- Frage 5: Ist ein Abschnitt „Gibt es herkunfts- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wirksamkeit?“ enthalten?

⁹ Laut vfa (80) finden sich unter dem Stichwort „gender“ entsprechende Ergebnisse.

- Frage 6: Ist ein Hinweis auf Schwangerschaft und/oder Stillzeit vorhanden?

c.) anhand der von der EMA veröffentlichten Produktinformationen mit der Fachinformation/SmPC:

- Sind bei den Punkten 4 „Klinische Angaben“ und 5 „Pharmakologische Eigenschaften“ (108) Hinweise auf unterschiedliche Eigenschaften und Wirkungen bei unterschiedlichen Geschlechtern zu finden beziehungsweise sind Angaben gemacht worden, ob das untersucht wurde?

Im Einzelnen:

- Frage 7: Wird in Abschnitt 4.2 eine unterschiedliche Dosierung für Männer und Frauen angegeben, empfohlen beziehungsweise explizit auf eine gleiche Dosis nach entsprechenden Untersuchungen hingewiesen?
- Frage 8: Werden in den Abschnitten 4.3 bis 4.9 (mit Ausnahme von Punkt 4.6) Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen mit Medikamenten, die nur für ein Geschlecht relevant sind, geschlechtsspezifische Nebenwirkungen oder andere Dosen beziehungsweise Effekte bei Überdosierung angegeben, oder gibt es Informationen dazu, inwieweit dies untersucht wurde? (Ausgenommen ist Abschnitt 4.6, weil es darin um Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit geht - und damit in zwei von drei Punkten ausschließlich um Frauen.)
- Frage 9: Ist im Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ das Zahlenverhältnis der in die Zulassungsstudien eingeschlossenen Männer und Frauen angegeben?
- Frage 10: Gibt es im Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ Angaben dazu, ob die Pharmakokinetik geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist beziehungsweise ob dies untersucht wurde?
- Frage 11: Werden geschlechtsspezifischen Angaben im Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“ gemacht?

d.) anhand der G-BA-Dossiers zur Nutzenbewertung (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>)

- Frage 12: Werden geschlechtsspezifische Aspekte in den Dossiers zur öffentlichen Nutzenbewertung nach dem deutschen AMNOG veröffentlicht?¹⁰
- Frage 13: Werden Subgruppenanalysen hinsichtlich des Geschlechts beschrieben?

Die untersuchten Präparate sind in den Tabellen 1 und 2, „Identifizierte Arzneimittel mit einer Marktzulassung zwischen 2017 bis 2024 für die Indikation ‚Rheumatoide Arthritis‘“ und „Identifizierte Arzneimittel mit einer Marktzulassung zwischen 2021 bis 2024 für die Indikation ‚COVID-19‘“ aufgelistet. Die identifizierten Aussagen in den Produktinformationen sind in Tabelle 3 „Datenerhebung von Informationen zur geschlechtssensiblen Medizin aus den Produktinformationen“ zusammengefasst.

Die Antworten auf die Fragen 1 bis 14 zu den einzelnen Präparaten sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Zu jedem der Präparate wurde berechnet, wieviel Prozent der Fragen mit „ja“ beantwortet werden konnten. Zudem konnte errechnet werden, welcher Anteil der Fragen in den Produktinformationen berücksichtigt wurden.

Beim Durcharbeiten der Gesetze und bei den Auswertungen der EPARs wurde in einigen Fällen das Übersetzungsprogramm „DeepL Pro“ (<https://www.deepl.com/de/translator>) genutzt.

¹⁰ Laut vfa (80) sind diese im Modul 4 (4.2.5.5 und 4.3.1) aufgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Identifizierte und untersuchte Arzneimittel

Für die Indikation „RA“ wurden zunächst sieben Arzneimittel identifiziert (wobei sich ein Arzneimittel mit dem „alten“ Wirkstoff Methotrexat trotz des Ausschlusses von Biosimilars und Generika-/Hybrid-Zulassungen darunter befindet) (Tab. 1).

Für die Indikation „COVID-19“ wurden zehn Arzneimittel und Impfstoffe identifiziert (Tab. 2).

Das anfangs in der Abfrage enthaltene Arzneimittel Tofidence® (Wirkstoff Tocilizumab), ist sowohl für die Behandlung von RA als auch für die Behandlung von COVID-19 zugelassen. Allerdings ist es, obwohl in der Tabelle der EMA als „Biosimilar: No“ vermerkt, im „Medicine Overview“ (132) als Biosimilar von RoActemra® beschrieben und wurde daher nicht in die Auswertung einbezogen.

Das Präparat Jylamvo® wurde aufgrund einer geänderten Darreichungsform mit einer Hybridzulassung nach Artikel 10 (3) der Richtlinie 2001/83/EU (168) zugelassen; Referenzarzneimittel ist Methotrexat Lederle injection. Daher werden im EPAR von Jylamvo® keine nichtklinischen Daten zur Pharmakologie, Pharmakokinetik und Toxikologie und lediglich zwei Bioäquivalenzstudien beschrieben (117). Ein AMNOG-Dossier liegt aufgrund des vor 2011 zugelassenen Referenzarzneimittels nicht vor.

Um die Übersicht der vorliegenden Arbeit zu wahren, wurden die Arzneimittel der Indikation COVID-19 in Produktklassen eingeteilt und pro Produktklasse jeweils nur ein Produkt vertieft betrachtet. Dies sind die Produkte:

- Comirnaty® als mRNA (messenger ribonucleic acid)-Impfstoff
- Veklury® als viraler RNA-Polymerase-Hemmer
- Nuvaxovid™ als proteinbasierter Impfstoff
- Paxlovid® als antiviraler Wirkstoff plus Wirkstoff zur Verlangsamung des Abbaus
- Evusheld® als Kombination zweier monoklonaler Antikörper (mAB)

Für die COVID-19-Impfstoffe Comirnaty® und Nuvaxovid™ liegen keine AMNOG-Dossiers vor.

Für das Präparat Veklury® (Remdesivir) wurde unter den AMNOG-Dossiers die aktuelle Dossier-Version für die Zulassung zur Behandlung Erwachsener ausgewählt (136), ebenso wurde für das Präparat Evusheld® (164) exemplarisch das neueste Dossier heruntergeladen. Die Antworten auf die im Abschnitt 3.3. gestellten Fragen sind in Tabelle 3 „Datenerhebung von Informationen zur geschlechtssensiblen Medizin aus den Produktinformationen“ zusammengestellt.

4.2 Ergebnisse der Untersuchung zur Beachtung geschlechtsspezifischer Unterschiede

Die Auswertung, für welche Präparate welche Antworten zu den Fragen 1 – 13 in den Produktinformationen vorliegen, sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Auf den ersten Blick fällt auf, dass, bis auf zwei Ausnahmen bei allen untersuchten Produkten mindestens zwei Drittel der Fragen, inwieweit geschlechtssensible Aspekte berücksichtigt sind, positiv beantwortet werden können (Abb. 2). Diese zwei Produkte haben ältere Wirkstoffe: Jylamvo® enthält als Generikum mit einem Hybridantrag nach Artikel 10 (3) der Richtlinie 2001/83/EU (168) den seit 36 Jahren zugelassenen (169) Wirkstoff Methotrexat, und einer der Wirkstoffe von Paxlovid®, Ritonavir, wird seit 28 Jahren zur Langzeit-Therapie von HIV-Infektionen eingesetzt (157). Daher mussten präklinische Untersuchungen lediglich mit dem zweiten Wirkstoff durchgeführt werden.

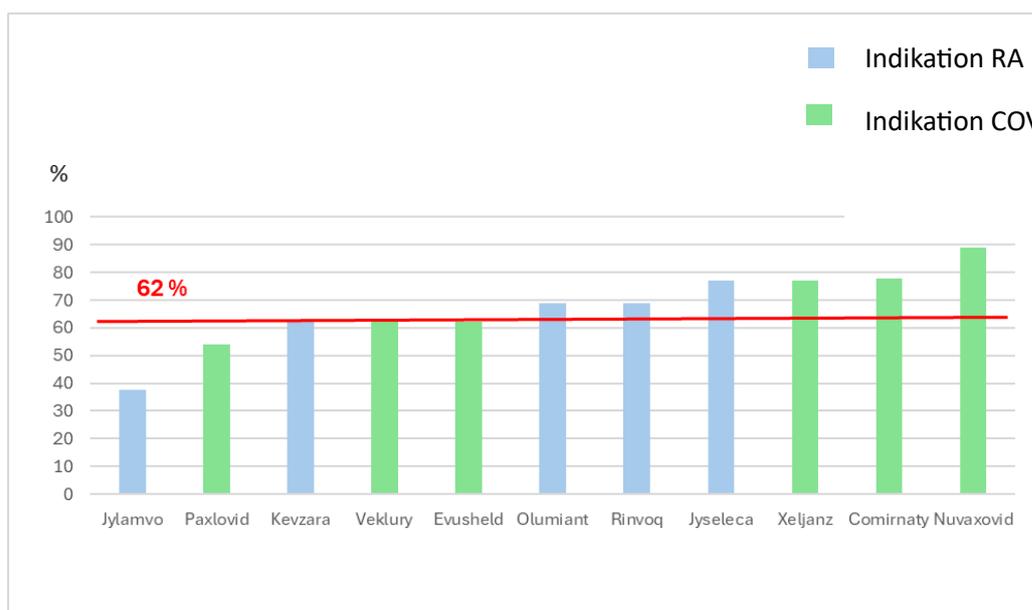
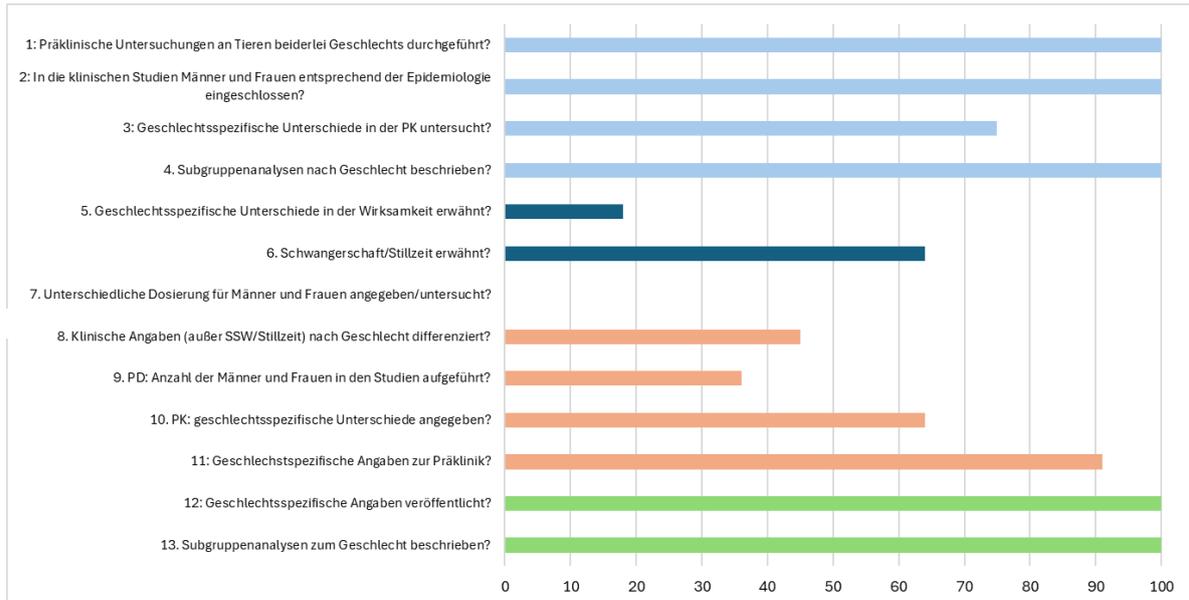


Abb. 2: Anteil beantworteter Fragen pro Produkt zur Aufnahme geschlechtsspezifischer Informationen in die Produktinformationen (Prozent)

Bei neun der elf untersuchten Präparate konnten zwei Drittel oder mehr der Fragen mit „ja“ beantwortet werden, das heißt, dass geschlechtssensible Informationen durchaus in den Produktinformationen zu finden sind und den Angehörigen der Heilberufe oder auch Laien bei Bedarf zur Verfügung stehen.

Interessanter ist noch, welche der gestellten Fragen hauptsächlich beantwortet sind und wo es noch Informationsbedarf gibt. Dies ist in Abbildung 3 visualisiert:



Quellen:

- EPAR
- Medicine Overview
- SmPC
- AMNOG-Dossier

Abb. 3: Anteil der Aufnahme geschlechtsspezifischer Informationen in die Produktinformationen für alle elf untersuchten Produkte (Prozent)

Die meisten der für die unterschiedlichen Quellen gestellten Fragen wurden in den EPARs (109, 113, 117, 120, 124, 128, 133, 137, 154, 157, 161) sowie in den Dossiers zur Nutzenbewertung nach AMNOG (112, 116, 123, 127, 131, 136, 160, 164) beantwortet: Hier wurden Raten von nahezu bzw. komplett 100 Prozent erreicht.

Hervorzuheben ist, dass insbesondere die Frage nach dem Einschluss von Männern und Frauen in die Zulassungsstudien, und zwar in Anteilen, die tatsächlich dem Anteil an Erkrankten in der Bevölkerung entsprechen, zu 100 Prozent mit „ja“ beantwortet werden

konnte. Subgruppenanalysen, unter anderem nach Geschlecht, wurden in allen Bewertungsberichten beschrieben. Auch, dass die präklinischen Untersuchungen in vivo an Tieren beider Geschlechter vorgenommen worden waren, um z.B. unterschiedliche PK und Toxikokinetik bei den Geschlechtern zu beschreiben, war bei allen untersuchten Präparaten den Informationen zu entnehmen.

Die „Medicine Overviews“ die für die mit einem zentralisierten Verfahren zugelassenen Arzneimittel auf den entsprechenden Produktseiten der EMA veröffentlicht werden, fassen in für Laien verständlicher Sprache in Frage-Antwort-Form die wichtigsten Fakten zum Präparat zusammen. Ein Hinweis, inwieweit bei der Forschung nach geschlechts- und herkunftsspezifischen (d.h. die Ethnie betreffenden) Unterschieden nachgesehen wurde, war lediglich bei 18 Prozent der untersuchten Präparate, nämlich bei den beiden COVID-19-Impfstoffen, angeführt. Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit waren lediglich in gut zwei Dritteln (64 Prozent) der untersuchten Zusammenfassungen enthalten (110, 114, 118, 121, 125, 129, 134, 138, 155, 158, 162).

Die größten Informationslücken wiesen die Fachinformationen (SmPCs) auf, die eigentlich als Informationsquelle für Angehörige der Fachkreise dienen sollen und als *„das zentrale Dokument für die Beschreibung der Produkteigenschaften, auf das sich alle Aussagen des Zulassungsinhabers zu seinem Produkt beziehen müssen“* (170) dienen soll. In keiner der untersuchten SmPCs war eine spezifische Dosis für Frauen angegeben beziehungsweise zumindest der Hinweis enthalten, dass nach Unterschieden gesucht worden war und eine Dosisanpassung für Frauen nicht notwendig ist. Außer zu den vorgeschriebenen Aussagen zur Schwangerschaft und Stillzeit waren in den Abschnitten 4 „Klinische Angaben“ nur spärlich (bei 45 Prozent der untersuchten Dokumente) Hinweise auf geschlechtsspezifische Eigenschaften und Wirkungen der Produkte angeführt. Ebenso waren die Hinweise auf die Anzahl der in die klinischen Studien eingeschlossenen Männer und Frauen (die ja anhand der EPARs zu 100 Prozent vorlagen) im Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ nur in 36 Prozent der Dokumente aufgeführt. Dafür lagen in den Abschnitten 5.2, „Pharmakokinetische Eigenschaften“, und 5.3, „Präklinische Daten zur Sicherheit“, zu 64 und 91 Prozent Informationen zu geschlechtsspezifischen Unterschieden vor (111, 115, 119, 122, 126, 130, 135, 139, 156, 159, 163).

In den durchgesehenen Nutzendossiers nach AMNOG, für die für die Nutzenbewertung eine detaillierte statistische Aufbereitung der durchgeführten klinischen Studien und

Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchzuführen sind (171), waren folgerichtig geschlechtsspezifische Aspekte und Subgruppenanalysen nach Geschlecht ausführlich dargestellt (112, 116, 123, 127, 131, 136, 160, 164).

5 Diskussion

5.1 Berücksichtigung von geschlechtsspezifischen Unterschieden in den regulatorischen Rahmenbedingungen

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst geprüft, ob die regulatorischen Rahmenbedingungen eine ausreichende Grundlage geben, das *Gender Health Gap* zu schließen.

a.) Prälinik:

In mehreren Leitlinien des ICH zur Sicherheit wird die Einbeziehung von Tieren beiderlei Geschlechts festgeschrieben. Insbesondere die zentrale Leitlinie M3 (R2) (55) schreibt für die präklinische Testung in vivo den Einsatz von Tieren beider Geschlechter vor, ebenso verlangen weitere Leitlinien für die Prüfungen zur Toxikogenetik (ICH S3A, 60) oder Kanzerogenität (ICH S9, 53) die Prüfung potenzieller Wirkstoffe an männlichen und weiblichen Tieren, um Geschlechtsunterschiede frühzeitig zu erkennen. Die Umsetzung dieser Vorgaben, zumindest mit der Einbeziehung von Versuchstieren beider Geschlechter in die präklinischen Studien, wurde anhand der Untersuchungen in dieser Arbeit für neue Arzneimittel aus den letzten sieben Jahren bestätigt: Bei allen elf untersuchten Präparaten wurden Tiere beider Geschlechter in den präklinischen Untersuchungen eingesetzt.

In der Öffentlichkeit sind diese Tatsachen offenbar noch nicht bekannt: Auch aktuell wird, zum Beispiel in Vorträgen für Fachpublikum (172) oder für die Allgemeinheit (31, 33, 184) beklagt, dass noch immer die „männliche Maus“ als Maß der präklinischen Forschung dienen würde. Dabei wurde bereits im vergangenen Jahrzehnt in einer Publikation, in der die Daten von über 54.000 Mäusen ausgewertet und verglichen wurden, gezeigt, dass Unterschiede zwischen Männchen und Weibchen einen spürbaren Effekt haben und somit die Ergebnisse von Medikamententests deutlich beeinflussen können (49). Inzwischen wird klargestellt, dass auch in der Forschung ein Umdenken eingesetzt hat und routinemäßig Tiere beider Geschlechter betrachtet würden (173).

b.) Klinische Forschung:

Eine erste Analyse der deutschen Ausgabe der Richtlinie 2001/20/EU (15), die allgemein als Start der Einbindung von Männern und Frauen in klinische Studien in der EU gilt, erfolgte mittels der Schlagwortsuche nach „Geschlecht“, „Frauen“, „Männer“, „weiblich“ und „männlich“. Es erstaunt, dass diese Begriffe in der inzwischen abgelösten Richtlinie gar nicht auftauchen, sondern die Berücksichtigung der Geschlechter unter den Schlagworten „demografische Angaben“ beziehungsweise „Untergruppen“ aufgelistet wird¹¹. Erfreulicherweise wird in der aktuellen Verordnung 536/2014/EU (16) der Faktor „Geschlecht“ deutlich häufiger als wichtiges Merkmal für die Einbeziehung repräsentativer Bevölkerungsgruppen in klinische Studien genannt. Im deutschen AMG wurde dagegen bereits vor 2022 (76) die Einbeziehung von Frauen in klinische Studien konkret im Wortlaut und nicht lediglich als „demografische Untergruppe“ festgeschrieben.

Mit dem Inkrafttreten der Verordnung 536/2014/EU (16) ist diese unmittelbar in Deutschland als Mitgliedstaat der EU rechtskräftig, gilt damit auch verbindlich für die Einbeziehung von Frauen in repräsentativem Maß in klinische Studien. Damit bezieht sich das AMG in seiner aktuell geltenden Fassung (77) direkt auf die Verordnung 536/2014/EU. Von den Stakeholdern im Gesundheitswesen und der Öffentlichkeit wird die EU-Verordnung 536/2014/EU im Sinne der geschlechtssensiblen Medizin als Schritt in die richtige Richtung gewürdigt. Eine repräsentative Geschlechterverteilung ist nun gesetzlich vorgeschrieben und kann eine gleichberechtigte und sichere Arzneimittelversorgung weiter voranbringen. *„Es ist ein Schritt in die Richtung getan, dass Medikamente, die vor allem für Frauen sind, auch an Frauen getestet werden.“* (35). Das konnte in der vorliegenden Arbeit am Beispiel neuer Wirkstoffe für RA deutlich gezeigt werden: Bei den in den wesentlichen Studien der Phase III eingeschlossenen Personen waren im Durchschnitt 79 Prozent Frauen (109, 113, 120, 124, 128) – bei RA sind im Durchschnitt 74 Prozent der Erkrankten weiblich (zit. in 175). Die untersuchten Medikamente waren zum Zeitpunkt dieser Arbeit (Mitte 2024) alle bereits auf dem Markt, das heißt, dass die entsprechenden klinischen Studien etwa Anfang bis Mitte der Zehnerjahre des einundzwanzigsten Jahrhunderts geplant und gestartet wurden

¹¹ Es soll an dieser Stelle kritisch gefragt werden, ob bei der Hälfte der menschlichen und daher für Studien in Frage kommenden Studienpopulation noch von „Geschlecht“ als einer „Untergruppe“ gesprochen werden kann. Aus wissenschaftlicher Sicht ist die Einordnung von Frauen als Teilmenge von Studienpopulationen natürlich korrekt, es fällt jedoch auf, dass in der Fachliteratur nie von der (sogar etwas kleineren) „Untergruppe“ der Männer gesprochen wird.

und bereits in dieser Zeit auf eine geschlechtergerechte Einbeziehung von Teilnehmenden an klinischen Studien geachtet worden ist.

Obwohl es vom Beginn der klinischen Forschung bis zur Markteinführung eines neuen Wirkstoffs in der Regel einige Jahre dauert, ist die geschlechtsrepräsentative klinische Forschung aber – zumindest bei den betrachteten Indikationen – bereits Realität. Es ist also davon auszugehen, dass, insbesondere nach dem Inkrafttreten der EU-Verordnung 536/2014/EU Anfang 2022 alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die in den kommenden Jahren mit einem zentralisierten Verfahren in der EU auf den Markt gebracht werden, in Studien mit einer repräsentativen Geschlechterverteilung getestet worden sind.

Die geschlechtergerechte Arzneimittelforschung wird auf der nationalen Ebene in Deutschland weitergeführt. Beide nationale Zulassungsbehörden in Deutschland, das BfArM und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), sind angehalten, *„geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Erforschung, Entwicklung, Zulassung und Überwachung neuer Arzneimittel und Therapien umfassend zu berücksichtigen.“* (174). Dies geschieht durch die Durchführung von pharmakoepidemiologischen und Pharmakovigilanz-Studien sowie die getrenntgeschlechtliche Auswertung von Sicherheitssignalen (174). Ebenso wird auf der Grundlage mehrerer Gesetze (77, 83) die gleichberechtigte Mitgliedschaft von Männern und Frauen in den Ethikkommissionen für eine ausgeprägte Vielfaltsperspektive aus Geschlechtersicht festgeschrieben.

Trotz dieser Einbeziehung eines repräsentativen Frauenanteils in die pivotalen (für die Beantragung der Marktzulassung ausschlaggebenden) Studien der Phase III bei neuen Wirkstoffen der in dieser Arbeit betrachteten zwei Beispiel-Indikationen ist allerdings anzumerken, dass der Frauenanteil in den Studien der Phase I mit 10 bis 40 Prozent (17) deutlich geringer ausfällt und daher nicht als repräsentativ angesehen werden kann. Dies hängt mit Sicherheitsüberlegungen zusammen (Ausschluss von nicht-sterilisierten Frauen im gebär-fähigen Alter wegen möglicher Wechselwirkungen der Prüfsubstanz mit medikamentösen Kontrazeptiva). Dieser „systemimmanente Makel“ der first in (wo)man-Forschung ist im Sinne der Interessenabwägung (individueller Schutz von Frauen im gebärfähigen Alter versus ausgewogene Untergruppen) hinzunehmen.

c.) Ausbildung von Mediziner*innen

Ausdrücklich zu begrüßen ist die geplante Aufnahme des Fachs „Gendermedizin“ in die Liste der Klinischen Fächer in der ab 2025 geltende neue Approbationsordnung (86 – 88). So wird mit hoher Sicherheit das Geschlechterwissen und die Geschlechtersensibilität der angehenden Mediziner verstärkt, was sich in Zukunft auswirken wird.

d.) Wünschenswerte Weiterentwicklungen bei der Durchsetzung der geschlechtersensiblen Medizin

Es gibt allerdings noch Raum für Verbesserungen im Sinne der geschlechtssensiblen Medizin auf internationaler und europäischer Ebene. Eine eigene Leitlinie des ICH zur geschlechtssensiblen Arzneimittelforschung und -entwicklung unter Zusammenfassung aller in Kapitel 2.2 genannten Hinweise in den vielen verschiedenen Leitlinien wäre überfällig. Für zwei spezifische Gruppen mit besonderen Anforderungen in der klinischen Forschung (vulnerable Gruppen) gibt es bereits solche Leitlinien: für geriatrische Patient*innen (ICH E7, 66) und für Kinder (ICH E11, 75). Eine weitere Leitlinie zur Einbeziehung von Schwangeren und Stillenden ist derzeit in Bearbeitung (ICH E21, 72). Es wäre Zeit, die vom ICH im Jahr 2009 bekräftigte Haltung (67), dass wegen der zahlreichen *„direkte(n) oder indirekte(n) Verweise auf das Geschlecht und/oder die Geschlechtszugehörigkeit ... in einer Reihe von ICH-Leitlinien“* (übersetzt, 67) eine eigene ICH-Leitlinie für *„Frauen als besondere Bevölkerungsgruppe in klinischen Prüfungen“* (übersetzt, 67) nicht notwendig sei, nach nunmehr 15 Jahren erneut zu überdenken.

Eine derartige Leitlinie wird zum Beispiel vom Europäischen Parlament von der EMA gefordert (21, 22). Bereits 2017 stellte das Europäische Parlament in der „Entschließung zur Förderung der Gleichstellung der Geschlechter in den Bereichen psychische Gesundheit und klinische Forschung“ (21) fest, dass mit der EU-Verordnung 536/2014 zwar Anforderungen für die Berücksichtigung des Geschlechts bei klinischen Prüfungen enthalten sind, dass jedoch die Verordnung *„keinerlei besonderen Vorschriften in Bezug auf Frauen enthält, außer in Bezug auf schwangere oder stillende Frauen.“* (21) beziehungsweise dass es seitens der EMA keine Strategien für die Umsetzung von Leitlinien *„für die Erforschung und Bewertung geschlechtsbedingter Unterschiede bei der klinischen Evaluierung von Arzneimitteln“* (21) gibt, obwohl die Behörde die Möglichkeit geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirkung von Arzneimitteln anerkennt. Das Gremium

fordert die Entscheider nicht nur auf, Männer und Frauen (einschließlich Schwangerer) in Zukunft gleichermaßen in klinische Prüfungen einzuschließen, sondern auch die Tatsache der Testung an beiden Geschlechtern und nach Geschlecht aufgeschlüsselten Daten beim Labelling und der Vermarktung des Arzneimittels zu berücksichtigen (21).

In einer weiteren „Entscheidung des Europäischen Parlaments vom 21. Januar 2021 zu der EU-Strategie für die Gleichstellung der Geschlechter“ (2019/2169(INI)) (22) hebt das Parlament erneut die Wichtigkeit einer geschlechtsspezifischen Medizin und Forschung hervor und betont, dass *„Investitionen in Bezug auf die gesundheitsbezogenen Unterschiede zwischen Frauen und Männern im Rahmen von Horizont Europa unterstützt werden sollten, damit die Gesundheitssysteme besser auf die unterschiedlichen Bedürfnisse von Frauen und Männern eingehen können.“* (22) Eine separate Leitlinie der EMA *„für Frauen als besondere Bevölkerungsgruppe in klinischen Prüfungen“* wird gefordert (22).

Die bereits 2017 vom Europäischen Parlament geforderte Sichtbarmachung der Einbeziehung geschlechtssensibler Forschung beim Labelling und der Vermarktung spiegelt sich in den Wünschen und Forderungen von Expertinnen und Experten¹² in Deutschland wider (38): Unter anderem sollte sich in jeder Fachinformation und in jedem Beipackzettel ein *„Passus zu pharmakologischen Unterschieden zwischen den Geschlechtern“* (38) finden. Dieser Auffassung schließt sich die Autorin der vorliegenden Arbeit an.

¹² Die von der Gesellschaft für dialogorientierte Pharma-Kommunikation „System Dialog Med. AG“ 2023 interviewten Spezialistinnen und Spezialisten waren:

- Prof. Petra Thürmann (Vizepräsidentin für Forschung und Direktorin des Phillip-Klee-Instituts für Pharmakologie am Helios-Universitätsklinikum Wuppertal),
- Prof. Burkhard Sievers (Stellvertretender Vorsitzender der DGesGMe.V. und Chefarzt an der Med. Klinik I des Sana-Klinikums in Remscheid),
- Prof. Sabine Oertel-Prigione (Leiterin der AG Geschlechtersensible Medizin der Universität Bielefeld und Lehrstuhlinhaberin an der Radboud-Universität Nijmegen),
- PD Dr. Philip Sewerin (Ltd. Oberarzt am UK der Ruhr-Universität Bochum Herne),
- Dr. Rebecca Sängler (Orthopädin und Unfallchirurgin am Artemed-Klinikum München, Gründerin „Die Doktorinnen“)

5.2 Beachtung von geschlechtssensibler Medizin in den Produktinformationen von neuen, zentral zugelassenen Arzneimitteln in den Beispielindikationen RA (2017 – 2024) und COVID-19 (2020 – 2024)

In der vorliegenden Arbeit wurden die veröffentlichten Produktinformationen von insgesamt elf Arzneimitteln, die in den letzten sieben Jahren in einem zentralisierten Zulassungsverfahren für die Indikationen „Rheumatoide Arthritis“ (RA) und „COVID-19“ in der EU zugelassen worden sind, auf die Beachtung geschlechtssensibler Aspekte überprüft.

Die untersuchten Produktinformationen haben folgende Bedeutungen und Zielgruppen:

- Die auf den Webseiten der EMA veröffentlichten *Europäischen Öffentlichen Bewertungsberichte (European Public Assessment Reports)* beschreiben die Bewertung eines neuen Arzneimittels durch den CHMP auf Basis der vom Antragsteller eingereichten Antragsdossiers. Hier müssen die wichtigsten Informationen zum neuen Präparat enthalten sein. Streng genommen sind auch die ebenfalls durchgesehenen Medizinischen Überblicke (Medicine Overviews) und die Produktinformationen Teile der EPARs, sind in dieser Arbeit jedoch separat ausgewertet worden.
- Der *Medicine Overview* dient der schnellen Übersicht für Laien und Erkrankte, die das Medikament einnehmen bzw. Angehörige. In diesem, auf nur wenige Seiten konzentrierten Dokument sind in Frage-Antwort-Form die wichtigsten Informationen für Nicht-Fachkreise aufgelistet.
- Die *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC oder Fachinformation)* dient als wichtigste Informationsquelle für Angehörige der Heilberufe zur eigenen Information und für die Beratung. In ihr sind die Eigenschaften und die offiziell von den Behörden genehmigten Texte zur Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels zusammengefasst. Sie gilt als „zentrales Dokument für die Beschreibung der Produkteigenschaften“ (170) und hat einen strikt vorgegebenen Aufbau.
- Das *Dossier zur Nutzenbewertung nach AMNOG* (in dieser Arbeit auch abgekürzt AMNOG-Dossier genannt) soll dem G-BA ausführliche Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten für die Nutzenbewertung liefern und den Beleg für

einen Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels gegenüber einer vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) liefern (171). In diesem umfangreichen Dokument sind daher ausführliche, auch post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen nach verschiedenen Merkmalen, unter anderem Geschlecht, gefordert und enthalten.

Für die Untersuchung wurden insgesamt 13 Fragen formuliert (siehe Kapitel 3.3 der vorliegenden Arbeit).

Die beiden Indikationen wurden ausgewählt, weil es umfangreiche Informationen und Erkenntnisse zu geschlechtsspezifischen Unterschieden (siehe Kapitel 3.1.1) gibt. Daher kann auch davon ausgegangen werden, dass darauf aufbauend Unterschiede in der Wirkung von Arzneimitteln denkbar wären:

Zu Erkrankungen des entzündlich-rheumatischen Formenkreises, zu dem auch die RA gehört, haben 2023 zwei Berliner Forscherinnen die bestehende Literatur zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen analysiert (175) und schlussfolgerten:

Insgesamt sei die Evidenz noch nicht ausreichend, um geschlechtsangepasste Dosierungsschemata und Therapieziele zu etablieren. Interessant ist, dass auch hier ein über alle Arzneimittelklassen hinweg bestehendes, nahezu doppelt so hohes Risiko unerwünschter Wirkungen bei Frauen im Vergleich zu Männern beschrieben wird (175, 176, siehe auch 29, 34, 95).

Darüber hinaus werden für Frauen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen häufiger niedrigere Therapieansprechraten und häufigere Therapieabbrüche verzeichnet (175). Im Falle der JAK-Inhibitoren, zu denen vier der sechs in dieser Arbeit betrachteten neuen RA-Therapeutika gehören, gäbe es laut Literatur keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Therapieansprechen (175). In der SmPC des untersuchten Präparates Xeljanz® (115) ist vermerkt, dass bei RA-Patienten generell die Aktivität der CYP-Enzyme, die maßgeblich bei der Metabolisierung von Arzneimitteln beteiligt sind, aufgrund der chronischen Entzündungsprozesse herabgesetzt sind. Offenbar gibt es aber hier keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Auch für COVID-19 gibt es Beobachtungen zu unterschiedlichen Arzneimittelwirkungen zwischen den Geschlechtern. So wird Veklury[®], das ursprünglich für die HIV-Therapie entwickelt wurde, und dem Malaria-Medikament Hydroxychloroquin, das im ersten Jahr der Corona-Pandemie als Hoffnungsträger galt, unterschiedliche Reaktionen und Nebenwirkungen bei Frauen und Männern zugesprochen (103). Bei den Impfungen gegen COVID-19 wurden zumindest in der Anfangszeit der Impfungen vermehrte Menstruationsstörungen bei Frauen beschrieben (28). Aktuellere Quellen beschreiben, dass bei diesen Impfstoffen – bis auf die bei jungen Männern häufiger auftretenden Herzmuskelentzündungen – keine Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den Geschlechtern auftreten würden (177).

Bei der Auswertung der Produktinformationen zeigte sich, dass in einem großen Maß geschlechtsspezifische Aspekte berücksichtigt worden sind: Bis auf zwei Ausnahmen unter den berücksichtigten Arzneimitteln¹³ sind insgesamt mindestens zwei Drittel der erhobenen Fragen zur Aufnahme geschlechtsspezifischer Daten positiv beantwortet, das heißt, die Daten sind zumindest in den ausführlichen EPARs und in den Dossiers zur Nutzenbewertung aufbereitet.

Das deutet darauf hin, dass zumindest seit dem vergangenen Jahrzehnt bei der Erforschung neuer Wirkstoffe verstärkt auf geschlechtssensible Aspekte geachtet wurde.

EPARs und Nutzendossiers aller untersuchten Präparate enthalten die umfangreichsten Informationen mit nahezu 100 Prozent beantworteten Fragen. Dies verwundert nicht, sind doch diese beiden Dokumente sehr umfangreich und sollen alle wichtigen Informationen und Studienresultate enthalten, um die Bewertung eines neuen Arzneimittels zu ermöglichen.

Aus diesen Dokumenten konnten für alle untersuchten Arzneimittel die Informationen gewonnen werden, dass sowohl in der Präklinik Tiere beider Geschlechter untersucht wurden als auch, dass der Einschluss von Männern und Frauen in die klinischen Studien in allen Fällen der Epidemiologie der Erkrankungen entsprechend erfolgte. Dies steht im Widerspruch zur öffentlichen Wahrnehmung und Debatte (siehe Kapitel 1.3.1, 19 – 28, 31,

¹³ Die beiden Ausnahmen waren 30 Jahre alte Wirkstoffe [Generikum mit Hybridantrag beziehungsweise seit 30 Jahren eingesetzte anti-HIV-Therapie].

33, 172). Offenbar dauert es Jahre, bis der Stand der Forschung in der Öffentlichkeit ankommt.

Wünschenswert für die Medicine Overviews wären hingegen ausführlichere Angaben zu geschlechtsspezifischen Unterschieden gewesen - und wenn es, wie bei den beiden COVID-Impfstoffen (138, 155), allein der Hinweis ist, dass es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Wirksamkeit gibt. Dies wäre für interessierte Laien eine Information, dass immerhin die Aufmerksamkeit darauf gerichtet war. Lediglich die Overviews der beiden Impfstoffe (138, 155) und fünf der sechs RA-Präparate (110, 114, 118, 125, 129) enthalten einen Hinweis zur Anwendung oder Nicht-Anwendung bei Schwangeren, und nur die Impfstoffe einen Satz zur Überprüfung der Wirksamkeit bei unterschiedlichen Geschlechtern (138, 155). Bemerkenswert ist dies im letzteren Fall, wo doch während der Pandemie oft die Meinung zu hören war, die COVID-Impfstoffe wären überstürzt entwickelt worden.

Größere Informationslücken sind, wie im Kapitel 4.2 aufgeführt, in den Fachinformationen enthalten. Und dies, obwohl alle relevanten Informationen, wie zum Beispiel der Frauen- und Männeranteil in den Studien, vorliegen. Diese Zahlen waren dennoch nur in 36 Prozent der untersuchten SmPCs zu finden. Das verwundert, denn die Fachinformation soll für die Fachkreise als Informationsgrundlage und erste Quelle für Informationen zur wirksamen und sicheren Anwendung des Arzneimittels und für die Beratung der Patientinnen und Patienten dienen. Nur wenige Angehörige von Gesundheitsberufen, wie Ärztinnen oder Apotheker, werden sich im beruflichen Alltag in einen EPAR einlesen, aber sicher eher die deutschsprachige Fachinformation zu Rate ziehen. Die Fachinformation soll eine Darstellung der wichtigsten Informationen in gebotener Kürze sein, aber diese Kürze sollte nicht unbedingt auf die Kosten der geschlechtssensiblen Medizin gehen. Hier gibt es also eine Gelegenheit, geschlechtssensible Informationen stärker einfließen zu lassen.

Darüber hinaus ist es überraschend, dass in Produktinformationen zwar teilweise unterschiedliche Pharmakokinetik in der Präklinik und beim Menschen beschrieben sind, dies aber in nicht einem Fall zu unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen führt. Auch hier kann, ähnlich wie es für die Gruppen der Kinder und Jugendlichen oder für ältere Patienten bereits üblich ist, zumindest ein Satz wie etwa: „Die Pharmakokinetik wurde bei Männern

und Frauen überprüft. Eine unterschiedliche Dosierung bei Männern und Frauen ist/ist nicht erforderlich.“ angezeigt sein.

Ein positives Beispiel für einen geschlechtsspezifischen Aspekt in einer Fachinformation ist die des Antiepileptikums Briviact® (178): Hier ist im Abschnitt 5.2 unter „Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen“ der Absatz enthalten: „*Geschlecht: Die Pharmakokinetik weist keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.*“ (178). Ob man die Hälfte der von Epilepsie Betroffenen als „spezielle Patientengruppe“ einstufen muss, mag dahingestellt bleiben. (die Geschlechtsverteilung der Epilepsie ist zwischen Männern und Frauen gleich [179]). Aber ein solcher kurzer Satz gehört nach Ansicht der Autorin in alle Fachinformationen.

Als negatives Gegenbeispiel hervorzuheben ist an dieser Stelle die Fachinformation des Präparates Stilnox® mit dem Wirkstoff Zolpidem: Erst nach seiner Zulassung wurde anhand von häufigeren Autounfällen in den Morgenstunden, die durch Frauen verursacht wurden, festgestellt, dass die Wirkung dieses Schlafmittels bei Frauen deutlich länger anhält als bei Männern (29). Obwohl der Wirkstoff damit an verschiedenen Stellen als Paradebeispiel für eine unterschiedliche Pharmakokinetik und daraus resultierende unterschiedliche Dosierungen für Männer und Frauen genannt wird (17, 28, 29, 80), gilt eine geringere Dosis für Frauen ausschließlich in den USA (17, 80). In der für Deutschland gültigen Fachinformation wird trotz dieses Wissens im Abschnitt 4.2. eine einheitliche Dosierung für alle Menschen genannt und auch im Abschnitt 5.2 nicht auf eine andere Pharmakokinetik bei Frauen hingewiesen (180). Stilnox® ist seit 1990 zugelassen (180), als es die in dieser Arbeit dargestellten gesetzlichen Vorgaben zur Berücksichtigung der geschlechtssensiblen Medizin noch nicht gab, aber eine solche Information, die an anderen Stellen als Paradebeispiel genannt wird, gehört nach Ansicht der Autorin in die Fachinformation, wenn sie ihrer Funktion gerecht werden soll.

Insgesamt legt der für diese Arbeit erhobene Rechercheaufwand, um alle Angaben zu geschlechtsspezifischen Aspekten aus den verwendeten Informationsquellen zu den Produkten (109 – 131, 133 – 139, 154 – 164) herauszufiltern, nahe, einen Standardabschnitt zu geschlechtsspezifischen Unterschieden, ähnlich wie die Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, in die Produktinformationen einzuführen.

Das entspricht auch den Forderungen von Experten nach mehr Daten und entsprechenden Konsequenzen, in jede SmPC und in jeder Produktinformation einen Passus zu pharmakologischen Unterschieden zwischen den Geschlechtern einzufügen (28, 38).

Abschließend ist anzumerken, dass es in Deutschland mit Stand Januar 2024 insgesamt 104.364 verkehrsfähige Arzneimittel insgesamt gibt (181). Jede Packungsgröße, Wirkstärke oder Darreichungsform zählt laut BfArM dabei als eigenes Arzneimittel. Wendet man die gleiche Zählweise an (und zählt alle auf den jeweiligen Produktseiten der EMA aufgeführten „all authorised presentations“ der untersuchten Arzneimittel zusammen), wurden in der vorliegenden Arbeit insgesamt 84 Arzneimittel auf geschlechtssensible Aspekte in den Produktinformationen überprüft. Das entspricht einem Anteil von 0,08 Prozent. Das heißt, dass möglicherweise, insbesondere bei älteren oder nicht zentralisiert zugelassenen Präparaten, eine Betrachtung der geschlechtsspezifischen Informationen zum Beispiel in den Fachinformationen nicht immer so positiv ausfallen könnte.

In dieser Arbeit wurden aus Kapazitätsgründen ausschließlich Produktinformationen untersucht. Auswertung von Studienregistern, Publikationen und Nebenwirkungs-Registern hinsichtlich der Aufführung geschlechtsspezifischer Aspekte sind weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Es ist anzunehmen, dass es hinsichtlich der vollständigen Umsetzung aller Betrachtungen der geschlechtssensiblen Medizin auch bei Publikationen noch Raum für Verbesserungen gibt.

Eine Arbeit zur Indikation COVID-19 (27) beschreibt beispielsweise, dass selbst bei der Publikation geschlechtsberücksichtigender Studienergebnisse oft Daten zur vollständigen Evaluation fehlen. Lediglich 21,2 Prozent von 4.420 zwischen 2020 und 2021 in der Datenbank clinicaltrials.gov registrierten COVID-19-Studien gaben an, das Geschlecht bei der Rekrutierung berücksichtigen zu wollen, und nur 4 Prozent wollten es bei der Analyse berücksichtigen. Von 45 pharmakologischen klinischen Studien, die im Januar 2021 publiziert worden waren, beinhalteten gerade einmal 18 Prozent geschlechtsspezifische Analysen (6, 27). Andere Quellen besagen, dass in lediglich zwölf Prozent der Veröffentlichungen das Geschlecht erwähnt sei (5).

Kriterien, um geschlechtsspezifische Informationen zum Studiendesign, zur Datenanalyse, zu den Ergebnissen und ihrer Interpretation in Manuskripte und Berichterstattungen wissenschaftlicher Arbeiten standardmäßig einfließen zu lassen, werden in den „Sex and Gender Equity in Research“- (SAGER-) Guidelines der „European Association of Science Editors“ (EASE) beschrieben (182). Es wäre von Interesse, bei zukünftigen Auswertungen die Einhaltung dieser Richtlinien in Publikationen zu den Beispiel-Indikationen zu analysieren.

5.3 Weitere Durchsetzung der geschlechtssensiblen Medizin

Obwohl die Wurzeln der Benachteiligung von Frauen gegenüber Männern in der Medizin sich bis zu den Schriften von Hippokrates zurückverfolgen lassen (183), gilt die Arbeit von Bernadine Healy (1991) „Das Yentl-Syndrom“ (zitiert in 183) als Start der geschlechtssensiblen Medizin. In dieser Arbeit wurde beschrieben, dass Frauen nach einem Herzinfarkt durch ihre im Vergleich zu Männern unterschiedlichen Symptome schlechtere Heilungsraten erzielen. Damit ist die geschlechtssensible Medizin eine relativ junge medizinische Disziplin. Historisch aus der Frauengesundheitsbewegung entwickelt, fokussiert sie sich auf drei Kernbereiche: Die medizinische Lehre samt struktureller Arbeit zur Verankerung ihrer Inhalte (zum Beispiel die Aufnahme in die Curricula der Hochschulen bzw. in die Approbationsordnung ab 2025), den Abbau von strukturellen Hürden (zum Beispiel die Einbindung des Kontextes in die Forschungsförderung, die Politik und die Gesellschaft) und die Wissenschaft und klinische Medizin (50). Zum dritten Kernbereich gehört die Arzneimittelforschung, -entwicklung und -zulassung, die in der vorliegenden Arbeit diskutiert wird.

Grundsätzlich sollte davon ausgegangen werden, dass das Geschlecht bei Erkrankungen und deren Therapie einen Unterschied macht – „*zumindest bis zum datengestützten Beweis des Gegenteils*“ (Prof. P. Thürmann, zitiert in 38). Geschlechtsspezifische Unterschiede müssen sich nicht zwingend in unterschiedlichen Dosierungen, Warnhinweisen oder Nebenwirkungen von Arzneimitteln bei Männern und Frauen äußern – aber in der Forschung sollte zumindest einmal untersucht werden, ob es Unterschiede gibt.

Insgesamt lässt sich ein positiver Trend zum Einschluss von geschlechtsspezifischen Faktoren in die biomedizinische Forschung erkennen (50). Seit 2004 ist der Einschluss von Frauen in die klinische Arzneimittelforschung in Deutschland explizit festgeschrieben (76, 77), seit 2011 ist in den deutschen Nutzendossiers für neue Arzneimittel die Auswertung der Studienergebnisse nach Geschlecht gefordert (78), seit 2022 ersetzt in der EU-Verordnung 536/2014/EU (16) der Terminus „Geschlecht“ den Terminus „demografische Untergruppe“ der Vorgänger-Richtlinie (15). Das öffentliche Interesse steigt, die Zahl an Veröffentlichungen wächst (siehe Abbildung 1, 29 – 44).

Vollständig geschlossen ist das *Gender Health Gap* aber offensichtlich noch nicht. Frauen in repräsentativen Anteilen in klinische Studien einzuschließen, bedeutet lediglich den ersten Schritt. Über die Wahrung statistisch gewichteter Anteile weiblicher und männlicher Patienten in klinischen Studien hinaus muss in Zukunft eine geschlechtsspezifische Analyse der erhobenen Daten durchgeführt werden, fordert Professor Oertelt-Prigione (28). Im nächsten Schritt wären *„Studien von vornherein so zu designen, dass der mögliche Einflussfaktor ‚Geschlecht‘ mit untersucht wird und zum Beispiel Nebenwirkungen getrennt aufgeführt werden. Das ist heute noch nicht selbstverständlich.“* (28). Auch über das biologische Geschlecht hinaus sollte die Geschlechterperspektive berücksichtigt werden und in Studien integriert werden (184).

Diese und weitere Forderungen könnten beispielsweise Bestandteile einer geforderten spezifischen Leitlinie für die klinische Prüfung von Arzneimitteln für Frauen sein.

Letztlich wird die stärkere Beachtung und Etablierung der geschlechtsspezifischen Medizin nicht nur zu einem Paradigmenwechsel führen, sondern auch insgesamt die *„Sensibilität des medizinischen Handelns“* steigern (50) und so allen Menschen zu der medizinischen Versorgung verhelfen, von der sie profitieren und die sie verdienen.

6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Auswertung aktueller Produktinformationen von elf zentral zugelassenen Arzneimitteln in den Jahren 2017 – 2024 für die Indikationen Rheumatoide Arthritis und COVID-19 zeigt, dass es Schritte zur Umsetzung einer geschlechtssensiblen Medizin in der klinischen Arzneimittelforschung und -zulassung gegeben hat.

Vollständig umgesetzt ist die geschlechtssensible Medizin in der Arzneimittelzulassung aber noch nicht. So ist die Aufnahme eines Standard-Abschnittes in die Produktinformationen zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Pharmakokinetik, der Dosierung, möglichen Nebenwirkungen oder der Pharmakodynamik, ähnlich wie die Informationen für ältere Personen beziehungsweise zu Schwangerschaft und Stillzeit, wünschenswert (28, 38, Erkenntnis aus dieser Arbeit). Selbst ein Hinweis, dass es Untersuchungen gab, aber keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gefunden wurden, würde eine Sensibilität erkennen lassen und wäre hilfreich. Auch eine frauenspezifische Leitlinie für die klinische Forschung vom ICH oder der EMA wird, u.a. vom Europäischen Parlament, gefordert (22).

Eine große Herausforderung stellen die Arzneimittel dar, die vor 2004 zugelassen worden sind und in deren Produktinformationen wenige oder gar keine Informationen zu geschlechtsspezifischen Aspekten enthalten sind. Diese Datenlücke muss in naher Zukunft durch intensive Forschung geschlossen werden, da Algorithmen und Künstliche Intelligenz zukünftig eine zunehmend größere Rolle in der Gesundheitsversorgung spielen, möglicherweise Diagnostiken und Therapien vorschlagen und sich dabei auf vorhanden Daten stützen werden – unabhängig davon, wann und unter welchen Gesichtspunkten sie erhoben wurden (6, 31, 33).

Ein weiterer Faktor im Zusammenhang mit geschlechtssensibler Medizin ist die adäquate medizinische Versorgung und forschungsgestützte Einbindung von trans-, intergeschlechtlichen und nicht-binären (tin*) Menschen. Experten empfehlen, für die Einbeziehung der Geschlechterperspektive in die Praxis bzw. in Studien zwei einfache Fragen zu stellen: „*Welches Geschlecht wurde bei Ihrer Geburt in Ihre Geburtsurkunde eingetragen?*“ Und da sich nicht alle Menschen ihrem eingetragenen Geschlecht zugehörig fühlen: *„Welchem Geschlecht fühlen Sie sich zugehörig?“* (184). Unter Ärztinnen und Ärzten gibt es Unsicherheiten zur Behandlung von tin* Personen, die allerdings durch eine sensible

Grundeinstellung und mit ausreichendem Hintergrundwissen beseitigt werden können (185).

Die ab 2025 geltende Änderung in der Approbationsordnung wird die geschlechtssensible Medizin in der medizinischen Lehre verankern und langfristig ebenfalls zu einer erhöhten Sensibilität für geschlechtsspezifische Aspekte führen (86 – 88).

Vergleichbar ist das neue Fach „Gendermedizin“ – geschlechtssensible Medizin – mit der Entwicklung der Kinderheilkunde: Lange waren Kinder als kleine leichte Erwachsene angesehen. Inzwischen gibt es die Pädiatrie als selbstverständliches medizinisch eigenständiges Fach (184) und entsprechende Regularien in der Arzneimittelzulassung (zum Beispiel 75). Langfristig kann geschlechtssensible Medizin als Querschnittsfach angesehen werden, das alle medizinischen Bereiche durchdringt (186). Idealerweise schafft sie sich so selbst mit der Zeit selbst ab, weil geschlechtssensible Aspekte zum Selbstverständnis jeder Fachrichtung dazugehören (Sänger, R., zitiert in 38). Dazu sind jedoch noch viel Aufmerksamkeit und Forschung notwendig.

7 Zusammenfassung

In der Vergangenheit wurden Frauen in der Arzneimittelforschung wenig bis gar nicht berücksichtigt und die an Männern gewonnenen Erkenntnisse einfach unhinterfragt auf Frauen übertragen. Nach dem Contergan-Skandal in den fünfziger und sechziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden zumindest gebärfähige Frauen bis 2004 in der EU von klinischen Arzneimittelprüfungen gänzlich ausgeschlossen. Daraus entstand eine Daten-, Wissens- und daraus resultierend auch eine Behandlungslücke, die als „*Gender Health Gap*“ bezeichnet wird.

Frauen sind jedoch nicht einfach als „kleinere und leichtere Männer“ anzusehen. Die neuere Forschung zeigt, dass es in jedem menschlichen Gewebe und Organsystem geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Viele Erkrankungen verlaufen bei Männern und Frauen unterschiedlich und benötigen daher möglicherweise eine jeweils andere Diagnostik oder Behandlung. Aus den geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Physiologie und Pathologie leiten sich Unterschiede ab, die sich in der Pharmakotherapie bemerkbar machen. Der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und die nationale Behörde BfArM in Deutschland vertreten die Ansicht, dass die Datenlücke in der Arzneimittelforschung geschlossen und geschlechtsspezifische Aspekte immer berücksichtigt seien.

In der vorliegenden Arbeit werden die aktuellen gesetzlichen Rahmenbedingungen in der EU und in Deutschland bewertet, inwieweit die Einbeziehung von geschlechtsspezifischen Besonderheiten und die Erhebung repräsentativer Daten in der präklinischen und klinischen Forschung verankert sind. Darüber hinaus wurden in den öffentlich verfügbaren Produktinformationen von elf zentral zugelassenen Arzneimitteln innerhalb der EU aus den Jahren 2017 bis 2024 (Stand 31.05.2024) für die Beispiel-Indikationen Rheumatoide Arthritis (RA) und COVID-19 analysiert, welche geschlechtsspezifischen Aspekte erhoben und aufgeführt worden sind. Die beiden beispielhaften Indikationen wurden ausgewählt, weil umfangreiche Informationen und Erkenntnisse zu geschlechtsspezifischen Unterschieden existieren.

Für die präklinische Forschung werden in den Leitlinien des ICH die Einbeziehung von Versuchstieren beider Geschlechter gefordert. Dies wurde bei allen untersuchten Arzneimitteln adäquat umgesetzt.

Die Verordnung 536/2014/EU zur Durchführung klinischer Studien gilt seit ihrem Inkrafttreten als Fortschritt bei der Umsetzung der geschlechtssensiblen Medizin, insbesondere die Vorgabe, dass in den klinischen Studien Patient*innen in der Verteilung unter den Geschlechtern einbezogen werden müssen, die der Epidemiologie der untersuchten Indikation entspricht. Bei den untersuchten elf Präparaten war dies zu 100 Prozent – zumindest in den ausführlicheren Produktinformationen – umgesetzt. Nicht alle der aufgeführten Informationen hingegen fanden den Weg in die Fachinformationen/SmPCs der überprüften Arzneimittel. Nur bei 36 Prozent der Präparate war die Verteilung der Studienteilnehmenden im Abschnitt 5.1 der Fachinformation ersichtlich, und die Tatsache, inwieweit mögliche unterschiedliche Dosierungen für Männer und Frauen aufgrund unterschiedlicher Pharmakokinetik untersucht wurden, war in keiner der analysierten Fachinformationen angeführt. Insgesamt konnten bei den elf untersuchten Arzneimitteln die 13 formulierten Fragen zur Aufnahme geschlechtsspezifischer Aspekte in die Produktinformationen bei neun Präparaten zu über zwei Dritteln positiv beantwortet werden. Insbesondere die Einbeziehung von Versuchstieren beider Geschlechter und die Einbeziehung von Patientinnen und Patienten in den Epidemiologien adäquaten Geschlechterverhältnissen stehen im Widerspruch zur öffentlichen Debatte, in der diese Tatsachen noch weitgehend negiert werden. Allerdings entspricht die beispielhafte Auswertung von elf Präparaten auch lediglich einem Bruchteil der in Deutschland auf dem Markt befindlichen Arzneimittel, von denen eine Vielzahl vor 2004 zugelassen wurde und daher bei der klinischen Prüfung nicht den aktuellen Gesetzen unterlag.

Insgesamt gibt es noch Raum für Verbesserungen im Bereich der geschlechtssensiblen Medizin: So ist eine eigene Leitlinie für Frauen in der klinischen Forschung überfällig und wird von Experten und Institutionen gefordert, ebenso wie die Etablierung eines Standardabschnitts zu den Ergebnissen geschlechtsspezifischer Untersuchungen in den Fach- und Gebrauchsinformationen.

Die Datenlücke beginnt sich langsam zu schließen. Insbesondere mit der Etablierung des neuen Fachs „Gendermedizin“ in die neue Approbationsordnung ab 2025 wird sich die geschlechtssensible Medizin langfristig als Querschnittsfach etablieren können, die alle medizinischen Bereiche durchdringt. Selbstverständlich und vollständig umgesetzt ist sie zum jetzigen Zeitpunkt aber noch nicht. Insbesondere vor dem Hintergrund von Algorithmen und Künstlicher Intelligenz ist es wichtig, die Lücken zu füllen, damit jede Person die ihr zustehende beste medizinische Versorgung erhalten kann.

8 Referenzen

- 1 Criado-Perez, C. und Sing, S. (2019): Unsichtbare Frauen, 12. Aufl. (Deutsche Erstausgabe 2020), München, btb Verlag in der Penguin Random House Verlagsgruppe GmbH
- 2 Endler, R. (2021): Das Patriarchat der Dinge, 1. Aufl., Köln, DuMont Buchverlag
- 3 Zykunov, A (2023): „Was wollt ihr denn noch alles?!“, 1. Aufl., Berlin, Ullstein Buchverlag GmbH
- 4 Marts, S., Keitt, S. (2004). Foreword: a historical overview of advocacy for research in sex-based biology. *Advances in Molecular and Cell Biology*. 34. 10.1016/S1569-2558(03)34024-X.
- 5 Zeindler, M. (2021): Gendermedizin im Fokus, Schweizerische Ärztezeitung 102(49):1674–1676
- 6 Oertelt-Prigione, S. (2022): Vortrag „Warum sollte das Geschlecht in der medizinischen Forschung und Praxis berücksichtigt werden?“ im Rahmen der Vortragsreihe „Gender, Gender-Bias und geschlechtersensible Medizin“; Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 26.04.2022
- 7 Jäger, S. (2022): Geschlechterunterschiede in der Medikamentenforschung. In: *Forum*. 16 (2), 8-9
- 8 World Economic Forum (2024): Closing the Women’s Health Gap: A \$1 Trillion Opportunity to Improve Lives and Economies (2024), Insight Report; World Economic Forum, Cologny/Geneva;
<https://www.mckinsey.com/~media/mckinsey/mckinseyProzent20healthProzent20institute/ourProzent20insights/closingProzent20theProzent20womensProzent20healthProzent20gapProzent20aProzent201Prozent20trillionProzent20dollarProzent20opportunityProzent20toProzent20improveProzent20livesProzent20andProzent20economies/closing-the-womens-health-gap-report.pdf?shouldIndex=false>, Zugriff 19.06.2024
- 9 Essmat, S. (2020): Thalidomide catastrophe: its impact on the design and assessment of toxicological experiments and its current regulatory recommendations, Masterarbeit zur Erlangung des Titels Master of Drug Regulatory Affairs, M.D.R.A., Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

- 10 Grünenthal GmbH: Der Contergan-Skandal: Eine Tragödie und ihre Geschichte; <https://www.contergan-skandal.de/der-contergan-skandal>, Zugriff 18.06.2024
- 11 FDA, Office for Human Research Protections (1977): IRB Guidebook. Washington, DC, U.S. Department of Health and Human Services, 1977; zitiert in: Phelan AL, Kunselman AR, Chuang CH, Raja-Khan NT, Legro RS. Exclusion of Women of Childbearing Potential in Clinical Trials of Type 2 Diabetes Medications: A Review of Protocol-Based Barriers to Enrollment. *Diabetes Care*. 2016 Jun; 39(6):1004-9. doi: 10.2337/dc15-2723. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27208329; PMCID: PMC4878221.
- 12 United States General Accounting Office (2001): Drug Safety: Most Drugs Withdrawn in Recent Years Had Greater Health Risks for Women, 19. Januar 2001; <https://www.gao.gov/assets/gao-01-286r.pdf>, Zugriff 15.07.2024
- 13 Schubert-Zsilavec, M. (2011) : Arzneimittelrücknahmen: Rückrufe im Überblick, PZ 30/2011; <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-302011/rueckrufe-im-rueckblick/>, Zugriff 16.07.2024
- 14 FDA (1993): Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs (Federal Register 1993, 58 (139): 39406-16); <https://www.fda.gov/media/75648/download>, Zugriff 17.06.2024
- 15 Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union (Hrsg.) (2001): Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlament und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln, aufgehoben mit Wirkung vom 31.01.2022; <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/20/oj>, Zugriff 12.06.2024
- 16 Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union (Hrsg.) (2014): Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEXProzent3A32014R0536>, Zugriff 12.06.2024
- 17 Vfa (2023): Positionspapier „Berücksichtigung von Frauen und Männern bei der Arzneimittelforschung“, Stand Februar 2023; <https://www.vfa.de/embed/positionspapier-beruecksichtigung-von-frauen-und-maennern-bei-der-arzneimittelforschung.pdf-1>, Zugriff 9.03.2023

- 18 Behles, C., Sachs, B., Scholl, C., Bücken, B., Gröger, T. (2024): Genderspezifische Arzneimittelsicherheit – Aktivitäten des BfArM; Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausg. 1, 2024: 22-27
- 19 Meeting CIOMS/GENDRO (2022): Sex and gender considerations in research: the role of research ethics guidelines and research ethics committees. Meeting Report, 02 February 2023, Geneva, Switzerland; <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2023/04/CIOMS-GENDROMeeting-Notes.pdf>, Zugriff 26.06.2024
- 20 Saxena A., Lasher E., Somerville C., Heidari S. (2022): Considerations of sex and gender dimensions by research ethics committees: a scoping review. Int Health. 2022 Nov 1;14(6):554-561. doi: 10.1093/inthealth/ihab093. PMID: 35043198; PMCID: PMC9623496
- 21 Europäisches Parlament (2017): Entschließung des Europäischen Parlaments vom 14. Februar 2017 zur Förderung der Gleichstellung der Geschlechter in den Bereichen psychische Gesundheit und klinische Forschung, ABl. C 252 vom 18.7.2018, S. 99; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017IP0028>, Zugriff 1.08.2024
- 22 Europäisches Parlament (2021): Entschließung des Europäischen Parlaments vom 21. Januar 2021 zu der EU-Strategie für die Gleichstellung der Geschlechter (2019/2169(INI)); https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2021-0025_DE.pdf, Zugriff 1.08.2024
- 23 Institute for Health Metrics and Evaluation (2024): Global Burden of Disease 2021 - Findings from the GBD 2021 Study; https://www.healthdata.org/sites/default/files/2024-05/GBD_2021_Booklet_FINAL_2024.05.16.pdf, Zugriff 18.07.2024
- 24 n-tv (2024): Biden will Frauengesundheits-Forschung verbessern, 18.03.2024; https://www.n-tv.de/politik/Biden-will-Frauengesundheits-Forschung-verbessern-article24811824.html?xing_share=news, Zugriff 19.03.2024
- 25 Wissenschaftsrat (2023): Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Geschlechterforschung in Deutschland; Köln. <https://doi.org/10.57674/9z3k-1y81>, Zugriff 4.01.2024
- 26 Da Silva, G.: Erste Professorin für Gendermedizin der Schweiz: „Männliche Wissenschaftler haben sich mit Themen beschäftigt, die Männer betrafen“. Interview

- mit Carolin Lerchenmüller, Neue Zürcher Zeitung, 30.03.2024;
<https://www.nzz.ch/wissenschaft/maennliche-wissenschaftler-haben-sich-mit-themen-beschaefigt-die-maenner-betrafen-ld.1823387>, Zugriff 25.05.2024
- 27 Brady E., Nielsen M.W., Andersen J.P., Oertelt-Prigione S. (2021): Lack of consideration of sex and gender in COVID-19 clinical studies. *Nat Commun.*12(1):4015. doi: 10.1038/s41467-021-24265-8. PMID: 34230477
- 28 Oppermann, B. (2021): Gender Medizin: Sensibler dafür, dass Körper verschieden reagieren. Interview mit Prof. Sabine Oertelt-Prigione, *Medizin & Technik*;
<https://medizin-und-technik.industrie.de/medizin/mediziner-ueber-technik/gender-medizin-sensibler-dafuer-dass-koerper-verschieden-reagieren/>, Zugriff 17.07.2024
- 29 Dingermann, T. (2023): Gendermedizin – Ein nach wie vor weitgehend vernachlässigtes System? Vortrag im Rahmen der Expopharm, Düsseldorf, 27.09.2023
- 30 Oertelt-Prigione, S. (2024): Was alle über geschlechtersensible Medizin wissen sollten, Online-Präsentation im Rahmen des HerCAREER-Netzwerkes, 31.01.2024
- 31 Groß, C. (2023): Gesundheit hat ein Geschlecht! Was ist dran an der Gendergesundheit?, Vortrag im Rahmen der Kölner Gesundheitsgespräche, Köln, 16.03.2023; <https://www.stadt-koeln.de/politik-und-verwaltung/presse/mitteilungen/25560/index.html>, Zugriff 15.03.2023
- 32 AXA: Mehr als die Hälfte der Hausärzt:innen ist unsicher, ob sie bereits eine fehlerhafte Diagnose aufgrund des Geschlechts gestellt hat. Pressemitteilung vom 9.05.2023;
- 33 NTV (2024): AOK-Vorständin Erb-Herrmann: Einseitige Forschung ist fatal für die Gesundheit von Frauen. 2.06.2024; <https://www.n-tv.de/wirtschaft/Einseitige-Forschung-ist-fatal-fuer-Gesundheit-der-Frauen-article24981446.html>, Zugriff 3.06.2024
- 34 Weik, K, BARMER Krankenkasse: (2021): Gender-Medizin: Brauchen wir Männer- und Frauenmedikamente?; <https://www.barmer.de/gesundheits-verstehen/mensch/ungleichbehandlung/medikamente-1071292>, Abruf 2.11.2023
- 35 IK: Das *Gender Health Gap*; <https://www.die-ik.de/ihochzwei-02-2021/gender-health-gap>, Zugriff 10.02.2023

- 36 Pronova BKK (2022): Gendermedizin: Unterschiede für Gleichberechtigung; <https://www.pronovabkk.de/unternehmen/presse/studien/gendermedizin-unterschiede-fuer-gleichberechtigung.html#>, Zugriff 22.07.2024
- 37 Organon Healthcare GmbH (2023): Organon fordert europäische Strategie für Frauengesundheit; Pressemitteilung zum Internationalen Frauentag, 8.03.2023; https://www.organon.com/germany/wp-content/uploads/sites/38/2023/03/2023-03-06_PI_Organon_International_Womens_Day.pdf, Zugriff 14.06.2024
- 38 System Dialog Med. AG (2023): Der kleine Unterschied? Geschlechtsspezifische Medizin!, Heft 38, 2023
- 39 Dres. Schlegel + Schmidt Med. Kommunikation GmbH (2022): Gendermedizin: Same same but different?, Soulmed Magazin für Medizinische Kommunikation, Heft 4, 2022
- 40 Healthcare Marketing Fachmagazin für Gesundheitsmarken (2024): Schwerpunktthema Gender Health, 19 (3), März 2024
- 41 Forum – Das Magazin des Medizinischen Dienstes (2022): Gendermedizin: Frauen sind anders. Männer auch. Heft 2, 2022
- 42 Spiegel Spezial (2024): Das Ende der Macho-Medizin. Bessere Therapien für Frauen. Und Männer. Heft 1, April 2024
- 43 ZDF (2023): Millionen mit Endometriose - gefährliche Ignoranz, MAITHINK X vom 5. März 2023 mit Dr. Mai Thi Nguyen-Kim; <https://www.zdf.de/show/mai-think-x-die-show/maithink-x-folge-20-100.html> , Zugriff 15.03.2023
- 44 Pyritz, D., Seeland, U. (2024): Geschlechtersensibel: Die Rolle des Geschlechts in der Medizin, Deutschlandfunk, 4.06.2024; <https://www.deutschlandfunk.de/geschlechtersensible-medizin-dlf-d11cc71c-100.html>, Zugriff 12.06.2024
- 45 World Health Organization: Gender and health; https://www.who.int/health-topics/gender#tab=tab_1, Zugriff 1.08.2024
- 46 Sievers, B. (2023): So heilt man heute, 1. Aufl. 2023, München, Edel Verlagsgruppe GmbH
- 47 Nieber, K. (2013): Mann ist nicht gleich Frau - Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakotherapie; DAZ 2013, Nr. 36, 46; <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2013/daz-36-2013/mann-ist-nicht-gleich-frau>, Zugriff 21.8.2024

- 48 Bimpong K, Thomson K, Mcnamara CL, Balaj M, Akhter N, Bambra C, Todd A. (2022): The Gender Pain Gap: gender inequalities in pain across 19 European countries. *Scand J Public Health*. 2022 Mar;50(2):287-294.
- 49 Karp NA, Mason J, Beaudet AL, Benjamini Y, Bower L, Braun RE, Brown SDM, Chesler EJ, Dickinson ME, Flenniken AM, Fuchs H, Angelis MH, Gao X, Guo S, Greenaway S, Heller R, Herault Y, Justice MJ, Kurbatova N, Lelliott CJ, Lloyd KCK, Mallon AM, Mank JE, Masuya H, McKerlie C, Meehan TF, Mott RF, Murray SA, Parkinson H, Ramirez-Solis R, Santos L, Seavitt JR, Smedley D, Sorg T, Speak AO, Steel KP, Svenson KL; International Mouse Phenotyping Consortium; Wakana S, West D, Wells S, Westerberg H, Yaacoby S, White JK. (2017): Prevalence of sexual dimorphism in mammalian phenotypic traits. *Nat Commun*. 2017 Jun 26;8:15475.
- 50 Oertelt-Prigione, S. und Hiltner, S. (2019): Gendermedizin im Spannungsfeld zwischen Zukunft und Tradition, *Handbuch Interdisziplinäre Geschlechterforschung* (2019): Wiesbaden, Springer Fachmedien GmbH, 741-750.
- 51 Döring, B. (2023): Gender-Health-Gap - Alle Geschlechter im Blick, PTA-Forum, 14.08.2023; <https://ptaforum.pharmazeutische-zeitung.de/alle-geschlechter-im-blick-141588/seite/3/?cHash=852ee30f05508236936e1ce570e51130>, Zugriff 21.08.2024
- 52 Lieb, S. (2023): *Alles Gender – Wie kommt das Geschlecht in den Kopf?*. 1. Auflage 2023, Berlin, Querverlag
- 53 ICH (2009): Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals S9; https://database.ich.org/sites/default/files/S9_Guideline.pdf, Zugriff 22.07.2024
- 54 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH): <https://www.ich.org/>, Zugriff 23.7.2024
- 55 ICH (2009): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3 (R2), 1. Juni 2009; https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf, Zugriff 22.07.2024
- 56 Hübecker, M. (2023): *Präklinische Dokumentation und Investigator's Brochure*; Ringvorlesung des Institutes für Klinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bonn und des BfArM, Wintersemester 2023/24, 7.11.2024;

- https://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Veranstaltungen/Ringvorlesung/Termine/Ringvorlesung_2023-24.html, Zugriff 23.7.2024
- 57 Bode, G. (2024): ICH M3[®] Guideline: Non-clinical Support of Clinical Trials and Marketing. Unterlagen zum weiterbildenden Studiengang „Drug Regulatory Affairs“, 8.06.2024;
https://www.dgra.de/deutsch/studiengang/im_studium/studienmodule/WS_2023_SS_2024/09.php?nav=studiengang, Zugriff 23.7.2024
- 58 ICH (2011): Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use, S2 (R1);
<https://database.ich.org/sites/default/files/S2Prozent28R1Prozent29Prozent20Guideline.pdf>, Zugriff 22.07.2024
- 59 ICH (2020): Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals S5 (R3); https://database.ich.org/sites/default/files/S5-R3_Step4_Guideline_2020_0218_1.pdf, Zugriff 24.7.2024
- 60 ICH (1994): Note für Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies S3A;
https://database.ich.org/sites/default/files/S3A_Guideline.pdf, Zugriff 22.07.2024
- 61 ICH (2016): Guideline for good clinical practice E6(R2), Integrated Addendum to ICH E6(R1); https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf, Zugriff 7.06.2024
- 62 ICH (2023): Guideline Good Clinical Practice (GCP) E6 (R3), Draft Version, endorsed on 19 May 2023;
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6Prozent28R3Prozent29_DraftGuideline_2023_0519.pdf, Zugriff 7.6.2024
- 63 Oertelt-Prigione, S. (2023): Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakotherapie; Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ während des 57. Ärztekongresses im Rahmen der Fachmesse MEDIZIN, 4.02.2023, Stuttgart
- 64 Weltärztebund (WMA) (2013): WMA Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen; letzte Revision 2013;
https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-

- Ordner/International/Deklaration_von_Helsinki_2013_20190905.pdf, Zugriff 5.06.2024
- 65 EMA (2016): EMA/CHMP/ICH/135/1995 , Guideline for good clinical practice E6(R2) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf , Zugriff 7.06.2024
- 66 ICH (1993): Studies in Support of special populations: Geriatrics. E7; https://database.ich.org/sites/default/files/E7_Guideline.pdf, Zugriff 26.7.2024
- 67 ICH (2009): Sex-related considerations in the Conduct of clinical trials. 2004, revised 2009; https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-04/ICH_Women_Revised_2009.pdf, Zugriff 26.06.2024
- 68 EMA/ICH (2023): Overview of comments received on ICH E6 (R3) Guideline for Good Clinical Practice/EMA/CHMP/ICH/135/1995; EMA/553381/2023 Rev.1, 6.12.2023
- 69 ICH (1995): Structure and Content of Clinical Study Reports E3, 30.11.1995; https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf,
- 70 ICH (1994): Dose-Response-Information to support drug registration E4; 10.03.1994; https://database.ich.org/sites/default/files/E4_Guideline.pdf, Zugriff 25.7.2024
- 71 ICH (2021): General Considerations for clinical studies, E8 (R1), 6.10.2021; https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf, Zugriff 27.7.2024
- 72 ICH (2023): Final Concept Paper E21: Inclusion of Pregnant and Breast-feeding Individuals in Clinical Trials, 26.05.2023; https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E21_Final_Concept_Paper_2023_1106_MCAApproved.pdf, Zugriff 29.07.2024
- 73 European Institute of Womens' Health (2017): Sex and Gender in Medicines Regulation; 2017; <https://eurohealth.ie/policy-brief-sex-and-gender-in-medicines-regulation-2017/> , Zugriff 10.06.2024
- 74 ICH (2016): Revision of M4E Guideline on Enhancing the Format an Structure of Benefit-Risk-Information in ICH – Efficacy – M4E (R2), 15.6.2016; https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2_Guideline.pdf, Zugriff 27.7.2024
- 75 ICH (2017): Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population, E11 (R1); 18.08.2017;

- https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf, Zugriff 29.7.2024
- 76 Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 2 Absatz 1 des Gesetzes vom 25. Juni 2020 (BGBl. I S. 1474) geändert worden ist (AMG), https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html, Zugriff 10.08.2020 (Buzer.de: Frühere Fassungen von § 42 AMG; https://www.buzer.de/42_AMG.htm#buildInHistory, Zugriff 10.08.2024)
- 77 Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 7 des Gesetzes vom 27. März 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 109) geändert worden ist; https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf, Zugriff 19.06.2024
- 78 Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 30. Juli 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 254) geändert worden ist", § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung; https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, Zugriff 5.08.2024
- 79 G-BA (2023): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023; <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>. Zugriff 5.08.2024
- 80 Vfa (2023): Geschlechtsunterschiede in der Pharmaforschung, 21.06.2023; <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/geschlechtsunterschiede-in-der-medikamentenwirkung.html>, Zugriff 2.08.2024
- 81 G-BA (2021): Anlage II zum 5. Kapitel – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards; Anlage II.6: Modul 4 - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021, <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/167/>, Zugriff 5.08.2024;
- 82 Bundesregierung (2023): Strategiepapier: Verbesserung der Rahmenbedingungen für den Pharmabereich in Deutschland - Handlungskonzepte für den Forschungs-

- und Produktionsstandort;
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/P/Pharmastrategie/231213_Kabinett_Strategiepapier.pdf , Zugriff 11.06.2024
- 83 Bundesregierung (2024): Medizinforschungsgesetz,
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/medizinforschungsgesetz.html>, Zugriff 2.08.2024
- 84 Koalitionsvertrag 2021 – 2025 zwischen der Sozialdemokratischen Partei Deutschlands (SPD), Bündnis 90/Die Grünen und den Freien Demokraten (FDP) (2021): Mehr Fortschritt wagen – Bündnis für Freiheit, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit.; <https://www.bundesregierung.de/breg-de/aktuelles/koalitionsvertrag-2021-1990800>, Zugriff 9.08.2024
- 85 Pfeleiderer, B. (2021): Gendermedizin im Koalitionsvertrag: „Dafür kämpfen wir schon seit Jahren!“; Gendermed.info;
https://gendermed.info/Gendermedizin_im.2421.0.2.html, Zugriff 19.08.2024
- 86 PraktischArzt: Medizinstudium: Alles zur neuen Approbationsordnung 2025;
<https://www.praktischarzt.de/magazin/medizinstudium-alles-zur-neuen-approbationsordnung-2025/#ApprobationsordnungProzent202025:Prozent20DieProzent20Kernelemente>,
Zugriff 19.08.2024
- 87 Göring, C. (2023): Geschlechtersensible Medizin (GSM+) soll ins Curriculum des Medizinstudiums; <https://www.journalmed.de/news/lesen/geschlechtersensible-medizin-medizinstudium>, Zugriff 19.08.2024
- 88 Tutzer, N., BARMER Krankenkasse (2021): Gendermedizin: Ungleichbehandlung ist gut für uns alle; <https://www.barmer.de/gesundheit-verstehen/mensch/ungleichbehandlung/warum-wir-ungleichbehandlung-brauchen-1004582>, Zugriff 19.08.2024
- 89 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2024):
<https://cioms.ch/>, Zugriff 1.08.2024
- 90 CIOMS/GENDRO (2023): Sex and gender considerations in research: the role of research ethics guidelines and research ethics committees, Meeting Report, 2.02.2023, Geneva, Switzerland; <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2023/04/CIOMS-GENDROMeeting-Notes.pdf> , Zugriff 26.06.2024

- 91 EU (2021): Verordnung (EU) 2021/695 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Einrichtung von „Horizont Europa“, dem Rahmenprogramm für Forschung und Innovation, sowie über dessen Regeln für die Beteiligung und die Verbreitung der Ergebnisse und zur Aufhebung der Verordnungen (EU) Nr. 1290/2013 und (EU) Nr. 1291/2013, 28.4.2021; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02021R0695-20240301>, Zugriff 10.06.2024
- 92 BMWB (2024): Deutsches Portal für Horizont Europa; <https://www.horizont-europa.de/de/Programm-1710.html> , Zugriff 10.6.2024
- 93 Nielsen MW, Alegria S, Börjeson L, Etkowitz H, Falk-Krzesinski HJ, Joshi A, Leahey E, Smith-Doerr L, Woolley AW, Schiebinger L. (2017): Opinion: Gender diversity leads to better science. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Feb 21;114(8):1740-1742. Erratum in: Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Mar 28;114(13):E2796.
- 94 DocCheck Flexikon: Immunsystem;
https://flexikon.doccheck.com/de/Immunsystem?utm_source=www.doccheck.com&utm_medium=DCProzent2520Search&utm_campaign=DCProzent2520SearchProzent2520content_typeProzent253Aall&utm_content=DCProzent2520SearchProzent2520Immunsystem, Zugriff 22.08.2024
- 95 Belz, G., Seillet, C. (2017): Man flu is real, but women get more autoimmune diseases and allergies, The Conversation Media Group Ltd;
<https://theconversation.com/man-flu-is-real-but-women-get-more-autoimmune-diseases-and-allergies-77248>, Zugriff 22.08.2024
- 96 Reardon S. (2016): Infections reveal inequality between the sexes. Nature. 2016 Jun 23;534(7608):447.
- 97 DocCheck Flexikon: Rheumatoide Arthritis;
https://flexikon.doccheck.com/de/Rheumatoide_Arthritis, Zugriff 22.08.2024
- 98 Yaseen, K. (2024): Rheumatoide Arthritis. MSD Manuals;
<https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/erkrankungen-des-rheumatischen-formenkreises-und-des-bewegungsapparats/gelenkerkrankungen/rheumatoide-arthritis-ra>, Zugriff 22.08.2024
- 99 Voormann, A.J. (2023): Zahlen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in Deutschland steigen - Rheumadaten anhand von Literatur neu erfasst; Deutsche

- Gesellschaft für Rheumatologie, 3.01.2023; <https://idw-online.de/de/news807234>, Zugriff 22.08.2024
- 100 Weik, K. (2024): Rheuma verursacht stärkere Beschwerden bei Frauen. Barmer Krankenkasse; <https://www.barmer.de/gesundheit-verstehen/mensch/ungleichbehandlung/rheuma-1071308>, Zugriff 22.08.2024
- 101 G3-Arbeitsgemeinschaft für moderne Medizin e.V. (2022): Der kleine Unterschied: Rheuma ist geschlechtsspezifisch; https://gendermed.info/downloads/3/GH3_Flyer-Rheuma-2201-02-Ansicht.pdf, Zugriff 30.08.2024
- 102 Statista.com (2024): Todesfälle in Zusammenhang mit dem Coronavirus (COVID-19) in Deutschland nach Alter, Stand 15.05.2024; <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1104173/umfrage/todesfaelle-aufgrund-des-coronavirus-in-deutschland-nach-geschlecht/>, Zugriff 22.08.2024
- 103 G3-Arbeitsgemeinschaft für moderne Medizin e.V. (2022): Der kleine Unterschied: Viren wirken geschlechtsspezifisch; https://gendermed.info/downloads/3/GH3_Flyer-Corona-2201-02-Ansicht.pdf, Zugriff 30.08.2024
- 104 Jäger, S. (2024): Das Immunsystem ist nicht geschlechtsneutral. 28.05.2024; <https://forum.eu/gesundheit/das-immunsystem-ist-nicht-geschlechtsneutral>, Zugriff 6.08.2024
- 105 Thomas N., Gurvich C., Kulkarni J. (2021): Sex Differences and COVID-19. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1327:79-91
- 106 Viveiros A., Rasmuson J., Vu J., Mulvagh S.L., Yip C.Y.Y., Norris C.M., Oudit G.Y. (2021): Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021 Jan 1;320(1):H296-H304.
- 107 EMA (2024): Download Medicine Data; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data>, Zugriff 23.08.2024
- 108 EMA (2024): Quality Review of Documents (QRD) Templates; <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/product-information-requirements/product-information-templates-human>, Zugriff 23.08.2024

- 109 EMA: Olumiant: EPAR – Public assessment report, last updated: 16.03.2017;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/olumiant-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 110 EMA: Olumiant (baricitinib): Übersicht über Olumiant und warum es in der EU zugelassen ist, last updated: 21.11.2023;
https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/olumiant-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.8.2024
- 111 EMA: Olumiant: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 8.08.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 112 G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Rheumatoide Arthritis), Dossier, Modul 4A und 4B, Stand 30.03.2017; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1845/2017-03-30_Modul4A_Baricitinib.pdf,
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1846/2017-03-30_Modul4B_Baricitinib.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 113 EMA: Xeljanz: EPAR - Public assessment report, last updated 31.3.2017;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xeljanz-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 114 EMA: Xeljanz (Tofacitinib): Übersicht über Xeljanz und warum es in der EU zugelassen ist, last updated 12.06.2023;
https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/xeljanz-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 115 EMA: Xeljanz: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 27.08.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 1.09.2024
- 116 G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 13): Rheumatoide Arthritis, vorbehandelte Patienten, Monotherapie oder Kombination mit Methotrexat), Dossier, Modul 4, Stand 30.08.2021; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5048/2021_08_30_Modul4A_Tofacitinib.pdf, Zugriff 23.08.2024

- 117 EMA: Jylamvo : EPAR - Public assessment report, last updated: 19.04.2017;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jylamvo-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 118 EMA: Jylamvo (Methotrexat): Übersicht über Jylamvo und warum es in der EU zugelassen ist, last updated: 31.10.2029;
https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/jylamvo-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 119 EMA: Jylamvo: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 3.04.2023; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 120 EMA: Kevzara: EPAR - Public assessment report, last updated: 29.06.2017;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kevzara-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 121 EMA: Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: Kevzara (Sarilumab), last updated: 29.06.2017;
https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/kevzara-epar-summary-public_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 122 EMA: Kevzara: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 22.08.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 123 G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sarilumab (Rheumatoide Arthritis), Dossier, Modul 4A, Stand 15.08.2017; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2030/2017-08-15_Modul4A_Sarilumab.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 124 EMA: Rinvoq: EPAR - Public assessment report, last updated: 5.03.2020;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 125 EMA: Rinvoq (Upadacitinib): Übersicht über Rinvoq und warum es in der EU zugelassen ist, last updated: 24.04.2023;
https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/rinvoq-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08.2024

- 126 EMA: Rinvoq: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 24.07.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 127 G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis), Dossier, Modul 4, Stand 16.01.2020; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3484/2020-01-16_Modul4A-Upadacitinib.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 128 EMA: Jyseleca: EPAR - Public assessment report, first published: 28.09.2020; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 129 EMA: Jyseleca (Filgotinib): Übersicht über Jyseleca und warum es in der EU zugelassen ist, last updated 27.07.2023; https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/jyseleca-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 130 EMA: Jyseleca: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 9.07.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 131 G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Filgotinib (Rheumatoide Arthritis), Dossier, Modul 4, Stand 14.10.2020; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4087/2020-10-14_Modul4A_Filgotinib.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 132 EMA: Tofidence (Tocilizumab): Übersicht über Tofidence und warum es in der EU zugelassen ist, first published 10.07.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/tofidence-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 133 EMA: Veklury: EPAR - Public assessment report; first published 6.07.2020; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 134 EMA: Veklury (Remdesivir): Übersicht über Veklury und warum es in der EU zugelassen ist, last updated 12.12.2022; https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/veklury-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08.2024

- 135 EMA: Veklury: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 27.06.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 136 G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Remdesivir (Neues Anwendungsgebiet: COVID-19, kein Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf), Dossier, Modul 4, Stand 14.01.2022; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5437/2022_01_14_Modul4A_Remdesivir.pdf, Zugriff 1.09.2024
- 137 EMA: Comirnaty: EPAR - Public assessment report last update: 23.10.2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 138 EMA: Comirnaty (COVID-19-mRNA-Impfstoff): Übersicht über Comirnaty, einschließlich seiner angepassten Impfstoffe, und warum es in der EU zugelassen ist, first published: 29.08.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/comirnaty-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 1.09.2024
- 139 EMA: Comirnaty: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, first published: 29.08.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 1.09.2024
- 140 EMA: Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) : EPAR - Public assessment report, first published: 20.01.20221; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 141 EMA: Spikevax1 (COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)) Übersicht über Spikevax, einschließlich seiner angepassten Impfstoffe, und warum es in der EU zugelassen ist, last updated: 28.09.2023; https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 142 EMA: Spikevax: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 4.07.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/spikevax-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 23.08.2024

- 143 EMA: Regkirona: EPAR - Public assessment report, first published: 30.11.2021; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/regkirona-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2023
- 144 EMA: Regkirona (Regdanvimab): Übersicht über Regkirona und warum es in der EU zugelassen ist, last updated: 30.11.2021; https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/regkirona-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08. 2024
- 145 EMA: Regkirona: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 25.08.2023; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/regkirona-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 23.08. 2023
- 146 EMA: Ronapreve : EPAR - Public assessment report, first published: 19.11.2021; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ronapreve-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 147 EMA: Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab): Übersicht über Ronapreve und warum es in der EU zugelassen ist, first published: 12.11.2021; https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/ronapreve-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 148 EMA: Ronapreve: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 27.05.2024; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated:; Zugriff 23.08.2024
- 149 G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Casirivimab/Imdevimab (COVID-19-Infektion, ≥ 12 Jahre), Dossier, Modul 4, Stand 14.04.2022; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5674/2022_04_11_M4B_Cas_Im_2067.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 150 EMA: Xevudy: EPAR - Public assessment report, first published: 7.01.2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xevudy-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08. 2024
- 151 EMA: Xevudy (Sotrovimab): Übersicht über Xevudy und warum es in der EU zugelassen ist, last updated: 21.12.2021; https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/xevudy-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08.2024

- 152 EMA: Xevudy: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 29.08.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 1.09.2024
- 153 G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sotrovimab (COVID-19, ≥ 12 Jahre), Dossier, Modul 4, Stand 10.05.2022; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5782/2022_05_10_Modul4A_Sotrovimab.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 154 EMA: Nuvaxovid: EPAR - Public assessment report, first published: 7.01.2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nuvaxovid-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2023
- 155 EMA: Nuvaxovid (COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)): Übersicht über Nuvaxovid und warum es in der EU zugelassen ist, last updated: 8.11.2023; https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/nuvaxovid-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 156 EMA: Nuvaxovid: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 11.06.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 157 EMA: Paxlovid: EPAR - Public assessment report, last updated: 24.02.2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 158 EMA: Paxlovid (PF-07321332/Ritonavir): Übersicht über Paxlovid und warum es in der EU zugelassen ist, last updated: 7.03.2022; https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/paxlovid-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 159 EMA: Paxlovid: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 23.08.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 1.09.2024
- 160 G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirmatrelvir / Ritonavir (COVID-19, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf), Dossier, Modul 4A, Stand 28.06.2022; Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirmatrelvir / Ritonavir (COVID-19, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf), Zugriff 23.08.2024

- 161 EMA: Evusheld: EPAR - Public assessment report, first published: 28.04.2022;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evusheld-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 162 EMA: Evusheld (Tixagevimab/Cilgavimab): Übersicht über Evusheld und warum es in der EU zugelassen ist, last updated: 7.11.2022;
https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/evusheld-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 163 EMA: Evusheld: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 2.07. 2024; Zugriff 23.08.2024
- 164 G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tixagevimab/Cilgavimab (Erstmalige Dossierpflicht: COVID-19, Präexpositionsprophylaxe, ≥ 12 Jahre), Dossier, Modul 4, Stand 8.05.2023; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6647/2023_05_08_Modul4A_Tixagevimab_Cilgavimab.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 165 EMA: Bimervax :EPAR - Public assessment report, first published: 15.06.2023;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimervax-epar-public-assessment-report_en.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 166 EMA: Bimervax (COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)): Übersicht über Bimervax und warum es in der EU zugelassen ist, last updated: 5.04.2023;
https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/bimervax-epar-medicine-overview_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 167 EMA: Bimervax: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 20.08.2024; https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/bimervax-epar-product-information_de.pdf, Zugriff 23.08.2024
- 168 Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union (Hrsg.) (2001): Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlament und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083>, Zugriff 14.9.2024
- 169 Journal Medizin (2018): 30 Jahre Zulassung von MTX in der Therapie der rheumatoiden Arthritis; Symposiumsbericht medac GmbH; 15.06.2018;
https://www.journalmed.de/news/lesen/mtx_therapie_rheumatoide_arthritis, Zugriff 14.09.2024

- 170 BfArM: Was ist der Unterschied zwischen einer Gebrauchs- und einer Fachinformation?;
https://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Themendossiers/Packungsbeilage/_node.html, Zugriff 30.8.2024
- 171 Institut für evidenzbasierte Positionierung im Gesundheitswesen, Bonn: Was ist das AMNOG-Dossier? <https://dietch.healthcare/amnog-dossier/>, Zugriff 9.9.24
- 172 Balkheimer, A. (2023): Geschlechtsspezifische Pharmazie. Vortrag im Rahmen der Expopharm 2023, 30.09.2023
- 173 Stöcklin, S. (2024): Die Sache mit der Maus. UZH Magazin, Universität Zürich, 1/24, 46 – 47; https://issuu.com/uzhch/docs/uzh_magazin_24_1?fr=xKAE9_zU1NQ, Zugriff 22.07.2024
- 174 Greifeneder, S, Aschenbrenner, S. (2024): Gender-Data-Gap und Femtech: Eine juristische Betrachtung; <https://www.taylorwessing.com/de/insights-and-events/insights/2024/06/femtech-gender-gap>, Zugriff 16.09.2024
- 175 Albrecht K., Strangfeld A. (2023): Geschlechtsspezifische Unterschiede in Diagnostik und Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen [Gender-specific differences in the diagnosis and treatment of inflammatory rheumatic diseases]. Inn Med (Heidelb). 2023 Aug;64(8):744-751.
- 176 Zucker I, Prendergast BJ. (2020): Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. Biol Sex Differ. 2020 Jun 5;11(1):32.
- 177 Szur, S. (2024): Dank Gendermedizin zu einer besseren Gesundheit: Wie die Forschung Frauen und Menschen mit Zyklus besser einbezieht. D4L data4life GmbH, c/o Digital Health Cluster (DHC) im Hasso-Plattner-Institut (HPI); <https://www.data4life.care/de/bibliothek/journal/gender-medizin/>, Zugriff 14.6.2024
- 178 UCB Pharma S.A.: Fachinformation Briviact® Filmtabletten, Stand November 2023
- 179 Holtkamp, M. (2020): Epilepsie und Migräne. Epidemiologie, Genetik, Pathophysiologie und Therapie; CME-Verlag, Bruchhausen 2020; https://www.cme-kurs.de/cdn2/pdf/Handout_Epilepsie_und_Migraene.pdf, Zugriff 17.09.2024
- 180 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation Stilnox®, Stand Mai 2024
- 181 Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA), (2024): Die Apotheke – Zahlen, Daten, Fakten: In Deutschland zugelassene Arzneimittel;

https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/ZDF/Zahlen-Daten-Fakten-24/ZDF_2024_60_In_Deutschland_zugelassene_Arzneimittel.pdf, Zugriff

11.09.2024

- 182 Heidari S., Babor T.F., De Castro P., Tort S., Curno M. (2016): Sex and Gender Equity in Research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. Res Integr Peer Rev. 2016 May 3;1:2
- 183 Lippi D., Bianucci R., Donell S. (2020): Gender medicine: its historical roots. Postgrad Med J. 2020 Aug;96(1138):480-486.
- 184 Vera Laumann_aok: Warum die Medizin weiblicher werden muss | G+G 19.02.2024; <https://www.aok.de/pp/gg/magazine/gesundheit-gesellschaft-02-2024/geschlechtersensible-medizin/>
- 185 Kahhl, K., Kurz, C., Martin, M. (2022): Versorgung aller sicherstellen. Deutsches Ärzteblatt 119 (38): 1566-1574
- 186 Legato M.J. (2003): Beyond women's health the new discipline of gender-specific medicine. Med Clin North Am. 2003 Sep;87(5):917-37

9 Anhang

Tabelle 1: Identifizierte Arzneimittel mit einer Marktzulassung zwischen 2017 bis 2024 für die Indikation „Rheumatoide Arthritis“

Name des Arzneimittels	Wirkstoff	Produktklasse	Datum der Zulassung	Therapeutischer Bereich	Referenzen
Olumiant® Filmtabletten	Baricitinib	Januskinasen (JAK)-Inhibitor	13.02.2017	Rheumatoide Arthritis, Atopische Dermatitis, Alopecia areata, Juvenile idiopathische Arthritis	109 - 112
Xeljanz® Lösung zum Einnehmen/Filmtabletten/Retardtabletten	Tofacitinib	JAK-Inhibitor	22.03.2017	Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Ankylosierende Spondylitis, Colitis ulcerosa, Juvenile idiopathische Arthritis	113 - 116
Jylamvo® Lösung zum Einnehmen	Methotrexat	Entzündungshemmer „Hybrid-Arzneimittel“: vergleichbar mit einem Referenz-Arzneimittel mit demselben Wirkstoff, aber mit anderer Darreichungsform (118)	29.03.2017	Rheumatoide Arthritis, Juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis vulgaris, Akute lymphatische Leukämie	117 - 119
Kevzara® Injektionslösung	Sarilumab	Interleukin (IL)-6-Inhibitor	23.06.2017	Rheumatoide Arthritis	120 - 123
Rinvoq® Retardtabletten	Upadacitinib	JAK-Inhibitor	16.12.2019	Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Axiale Spondyloarthritis, Atopische Dermatitis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn	124 - 127
Jyseleca® Filmtabletten	Filgotinib	JAK-Inhibitor	24.09.2020	Rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa,	128 - 131
<i>Tofidence™ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	<i>Tocilizumab</i>	<i>IL-6-Inhibitor Biosimilar</i>	<i>20.06.2024</i>	<i>Rheumatoide Arthritis Nicht in die Auswertung einbezogen, da ein Biosimilar.</i>	<i>132</i>

Tabelle 2: Identifizierte Arzneimittel mit einer Marktzulassung zwischen 2020 bis 2024 für die Indikation „COVID-19“

Name des Arzneimittels	Wirkstoff	Produktklasse	Datum der Zulassung	Therapeutischer Bereich	Referenzen
Veklury® Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Remdesivir	Viraler RNA-Polymerase-Hemmer	3.07.2020	Behandlung von COVID-19	133 – 136 136: aktuelles Modul für die Anwendung bei Erwachsenen
Comirnaty® Injektionsdispersion	Tozinameran	mRNA-Impfstoff	21.12.2020	COVID-19-mRNA-Impfstoff	137 - 139
Spikevax® Injektionsdispersion	Elasomeran	mRNA-Impfstoff	6.01.2021	COVID-19-mRNA-Impfstoff	140 - 142
Regkirona® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Regdanvimab	mAB (Bindung an Spike-Protein)	12.11.2021	Behandlung von COVID-19	143 -145
Ronapreve® Injektions-/ Infusionslösung	Casirivimab, Imdevimab	mAB-Kombination (Bindung an Spike-Protein)	12.11.2021	Prophylaxe und Behandlung von COVID-19	146 - 149
Xevudy® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Sotrovimab	mAB (Bindung an Spike-Protein)	17.12.2021	Behandlung von COVID-19	150 - 153
Nuvaxovid™ Injektionsdispersion	Spike-Protein von SARS-CoV-2 Matrix-M Adjuvans	Proteinbasierter Impfstoff	20.12.2021	COVID-19-Impfstoff	154 - 156
Paxlovid® Filmtabletten	Nirmatrelvir + Ritonavir	Antiviraler Wirkstoff (N.) plus Substanz zur Verlangsamung des Abbaus	28.01.2022	Behandlung von COVID-19	157 - 160
Evusheld® Injektionslösung	Tixagevimab, Cilgavimab	zwei mAB zur aufeinanderfolgenden Injektion	25.03.2022	Prophylaxe und Behandlung von COVID-19	161 - 164

Name des Arzneimittels	Wirkstoff	Produktklasse	Datum der Zulassung	Therapeutischer Bereich	Referenzen
		(Bindung an Spike-Protein)			
Bimervax® Emulsion zur Injektion	Selvacovatein, SQBA-Adjuvans	Proteinbasierter Impfstoff	30.03.2023	COVID-19-Impfstoff	165 - 167

Die rot unterlegten Präparate sind die, die exemplarisch für die Produktklassen ausgewertet wurden.

Tabelle 3: Datenerhebung von Informationen zur geschlechtssensiblen Medizin aus den Produktinformationen

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
Indikation Rheumatoide Arthritis					
Olumiant® (Baricitinib)	<p><u>Epidemiologie:</u> „RA tritt bei Frauen zwei- bis dreimal häufiger auf als bei Männern.“ (übersetzt, aus 109)</p> <p><u>Präklinische PK:</u> Präklinische PK wurde mit Tieren beiderlei Geschlechts durchgeführt. („Bei Hunden und Ratten wurden keine offensichtlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede bei C_{max} oder Exposition festgestellt, während bei Mäusen die C_{max}- und Expositionswerte bei weiblichen Tieren geringfügig, aber weniger als 2-fach, höher waren als bei männlichen Tieren.“ (übersetzt, aus 109)</p> <p>Präklinische Toxizitätsstudien, Untersuchungen zur Karzinogenität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und Genotoxizität wurden mit Tieren beiderlei Geschlechts durchgeführt.</p> <p><u>Klinische Pharmakokinetik:</u> „Besondere Bevölkerungsgruppen“: Einfluss des Geschlechts wurde untersucht. („Die Auswirkungen von ... , Geschlecht, ... auf die Pharmakokinetik von Baricitinib wurden untersucht, ... Es wurde gezeigt, dass Geschlecht und Ethnie (Amerikaner versus Japaner) einen Einfluss auf die PK von Baricitinib</p>	<p>Ein Abschnitt „herkunfts- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wirksamkeit“ ist <u>nicht</u> enthalten.</p> <p>Angaben zur <u>Schwangerschaft</u> : ja</p> <p>Das Präparat ist kontraindiziert in der Schwangerschaft, und es gibt Hinweise zur Verhütung während und nach der Behandlung (1 Woche).</p> <p>Es sind keine geschlechtsspezifischen <u>Nebenwirkungen</u> aufgeführt.</p>	<p><u>4.2</u> Keine Dosisanpassung bei Frauen mit RA, lediglich andere Risikogruppen sind angegeben. (Begründung in 5.2)</p> <p>Kein expliziter Hinweis, dass die Dosis bei beiden Geschlechtern gleich ist.</p> <p><u>4.3./4.6.:</u> Angaben zu Gegenanzeigen, Schwangerschaft und Stillzeit: Ja</p> <p>Einnahme bei Schwangerschaft ist strikt kontraindiziert. („Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Baricitinib bei schwangeren Frauen vor.“) Zuverlässige Verhütung bis zu einer Woche nach der Behandlung zwingend notwendig, bedingt durch die Ergebnisse der Prälinik (siehe unter 5.3.).</p> <p><u>4.4:</u> Frauen sind nicht erwähnt.</p> <p>Auch beim Hinweis auf eine erhöhte Rate von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit RA unter Baricitinib wurde nicht auf ein erhöhtes Risiko bei Frauen hingewiesen.</p> <p><u>4.5, 4.7 – 4.9:</u> kein Hinweis, dass geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht wurde, kein Hinweis auf Unterschiede</p> <p><u>5.1:</u> Für die Studien mit RA war der Frauenanteil nicht angegeben.</p> <p>In Phase-III-Studien zu atopischer Dermatitis waren behandlungsübergreifend 37 Prozent der Studienteilnehmer, in den Studien zu Alopecia</p>	<p><u>Modul 4 A</u> (Anwendungsgebiet: Behandlung der RA bei Erwachsenen, die auf eine vorangegangene Behandlung mit konventionellen Basistherapeutika (cDMARDS) unzureichend angesprochen haben): Es wurden Subgruppenanalysen u.a. für das Geschlecht durchgeführt (nur für den Zeitpunkt 52 Wochen und für die Hauptanalysen).</p> <p>Hinsichtlich der Beurteilung des Schmerzes durch die Patient*innen (Patient Assessment of Pain [PAP]) gab es signifikante Unterschiede des Behandlungseffektes. Bei männlichen Patienten war die Prüfsubstanz in einigen Parametern der Vergleichstherapie überlegen.</p> <p>Bei anderen Kriterien, z.B. der Beurteilung der Krankheitsaktivität (PtGADA) bzw. der schwersten Müdigkeit gab es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.</p> <p>2012 wurde vom Sponsor eine Prüfplanänderung nach Aufforderung durch Europäische Arzneimittelbehörden vorgenommen, um geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der EKG-Abnormalitäten zu korrigieren, die</p>	109 - 112

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p><i>haben, aber als nicht klinisch relevant angesehen werden) (übersetzt, aus 109)</i></p> <p>Hauptstudien: Im EPAR wurden ausschließlich Studien zur Indikation RA beschrieben. In den vier Hauptstudien zur klinischen Wirksamkeit waren Frauen, entsprechend der Geschlechterverteilung von RA, zu zwischen 72,8 und 81,9 Prozent vertreten.</p> <p>Nebenwirkungen: Analyse nach Geschlecht wurde nicht aufgeführt, daher auch keine Angabe von eventuellen Unterschieden</p> <p>Bei den Subgruppenanalysen wurden in Bezug auf die Wirksamkeit „keine relevanten Trends in Bezug auf Geschlecht, Altersgruppen...“ und andere Parameter beobachtet. („No relevant trends were observed for gender, age groups, ...“) (109) Analysen durchgeführt: ja</p>		<p>areata 61 Prozent der Patienten, in den Studien zur Juvenilen idiopathischen Arthritis 69,1 Prozent, in Studien zur pädiatrischen atopischen Dermatitis 50 Prozent der Patienten weiblich.</p> <p>Bei atopischer Dermatitis, Alopecia areata und pädiatrischer atopischer Dermatitis waren die „Behandlungseffekte in den Untergruppen“, u.a. Geschlecht, „mit den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation konsistent.“ (111) Keine Angaben zu den Studien zu RA.</p> <p>5.2: „Körpergewicht, Alter, <u>Geschlecht</u>, Rasse und ethnische Herkunft hatten <u>keinen klinisch relevanten Effekt</u> auf die Pharmakokinetik von Baricitinib bei erwachsenen Patienten. Die mittleren Effekte von intrinsischen Faktoren auf pharmakokinetische Parameter (AUC und Cmax) lagen generell im inter-individuellen pharmakokinetischen Schwankungsbereich. Es ist daher aufgrund dieser Patientencharakteristika keine Dosisanpassung erforderlich.“ (111)</p> <p>5.3: „Tierstudien deuten darauf hin, dass während einer Behandlung mit Baricitinib die weibliche Fertilität und damit die Gesamtpaarungsleistung vermindert sein kann.“ (aus 4.6) „Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/ toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Baricitinib in die Milch übergeht.“ (aus 4.6.) „In reproduktionstoxikologischen Studien bei Ratten und Kaninchen zeigte sich, dass Baricitinib das Wachstum/Gewicht der Föten reduziert und zu Skelettmissbildungen führt.“ (111)</p>	<p>Patienten von der Studie ausgeschlossen hätten.</p> <p>Weitere Subgruppenanalysen wurden durchgeführt nach 12 und 24 Wochen u.a. nach Geschlecht für mehrere Rheuma-Krankheitsparameter, wie ACR20, ACR50, DAS28-hsCRP, SDAI, HAQ-DI sowie für Veränderungen zu Baseline in HAQ-DI und DAS28-hsCRP.</p> <p>Modul 4B: (Anwendungsgebiet: Behandlung der RA bei Erwachsenen, die auf eine vorangegangene Behandlung mit biologischen Basistherapeutika (bDMARDS) unzureichend angesprochen haben): Da keine Studien mit Baricitinib und den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert werden konnten, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt und es entfällt die Beschreibung von Subgruppenanalysen.</p>	

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
Xeljanz® (Tofacitinib)	<p><u>Epidemiologie:</u> „RA .. tritt bei Frauen zwei- bis dreimal häufiger auf als bei Männern, ...“ (übersetzt, aus 113)</p> <p><u>2.3.3 Pharmakokinetik:</u> Pharmakokinetische Parameter wurden bei Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen nach einmaliger Verabreichung bestimmt. „Bei Ratten waren C_{max} und die AUC bei weiblichen Tieren 2 bis 3 Mal höher als bei männlichen Tieren. Dieser Unterschied zwischen Männchen und Weibchen war bei hohen Dosen weniger deutlich. Bei Affen gab es keine deutlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede.“ (übersetzt, aus 113) Bei Ratten wurden geschlechtsspezifische Unterschiede bei den zirkulierenden Metaboliten festgestellt, die bei Menschen offenbar nicht auftraten. In pharmakokinetischen und toxikokinetischen Studien war bei weiblichen Ratten die Exposition 2 – 3mal höher als bei männlichen Ratten, während es bei anderen Tierarten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gab. Eine bei weiblichen Ratten erhöhte Inzidenz bösartiger Hibernome, Thymome und gutartiger Angiome war nur bei dieser Spezies und nur einem Geschlecht zu beobachten und wurde daher für den Menschen als nicht relevant angesehen.</p>	<p>Ein Abschnitt „herkunfts- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wirksamkeit“ ist nicht enthalten.</p> <p>Angaben zur Schwangerschaft : ja Das Präparat ist kontraindiziert in der Schwangerschaft, und es gibt Hinweise zur Verhütung während und nach der Behandlung (4 Wochen).</p>	<p><u>4.2</u> Keine Dosisanpassung bei Frauen mit RA. <u>4.3.:</u> Einnahme bei Schwangerschaft ist strikt kontraindiziert. <u>4.4.:</u> „Tofacitinib sollte bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Frakturen, wie älteren Patienten, weiblichen Patienten und Patienten unter Kortikosteroidtherapie, unabhängig von Indikation und Dosierung, mit Vorsicht angewendet werden.“ (115) <u>4.6.:</u> „Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Tofacitinib bei schwangeren Frauen. ... Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von Tofacitinib während der Schwangerschaft kontraindiziert.“ Zuverlässige Verhütung bis zu vier Wochen nach der Behandlung zwingend notwendig, bedingt durch die Ergebnisse der Präklinik (siehe unter 5.3.). „Tofacitinib wurde in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von Tofacitinib während der Stillzeit kontraindiziert.“ Fertilität: „Es wurden keine formalen Studien zur möglichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt.“ <u>4.7, 4.9:</u> kein Hinweis auf geschlechtsspezifische Daten <u>4.8:</u> Daten zur Inzidenzrate schwerwiegender Infektionen bei der Einnahme unterschiedlicher Darreichungsformen und Dosierungen wurden ohne Anpassung nach Alter oder Geschlecht erhoben.</p> <p><u>5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften:</u></p>	<p>4.1 Zusammenfassung und Auflistung der ausgesuchten Studien für die Darstellung des Zusatznutzens: „Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf Ebene der Studienpopulation erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die definierten Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „Region“ und „Krankheitsschwere““ (116)</p> <p>Für drei RA-Studien waren keine Subgruppen geplant und daher auch keine im Studienbericht dargestellt. Die Subgruppenanalyse (nach Gesamtmortalität, Erreichen des Therapieziels, patientenberichteter Symptomatik und UE) erfolgte post hoc, unter anderem nach Geschlecht. (116)</p> <p>Bei der Einteilung der Studienpopulationen nach Geschlecht waren Frauen, entsprechend der Geschlechterverteilung von RA, zu zwischen 77,0 und 84,8 Prozent vertreten. Auch beim analysierten Anteil der Studienpopulation mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor waren Frauen mit zwischen 76,2 und 80,3 Prozent entsprechend des Geschlechteranteils bei RA vertreten.</p>	<p>113 - 116</p>

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p><u>2.4.2. Pharmakokinetik beim Menschen:</u> „Eine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts ist nicht erforderlich.“ (übersetzt, aus 113)</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse:</u> „Geschlecht: Männer hatten eine höhere Inzidenz von schweren Infektionen und MACE und ein signifikant höheres Risiko für bösartige Erkrankungen mit Ausnahme von NMSC“ (übersetzt, aus 113)</p> <p>In sechs Phase-III-Studien lag der Anteil an eingeschlossenen Frauen zwischen 79,1 und 86,6 Prozent. (113)</p>		<p>Bei der Darstellung von sieben Studien zur klinischen Wirksamkeit bei RA wurde die Patientenzahl ohne den Anteil der Geschlechter angegeben.</p> <p>Subgruppenanalyse nach Geschlecht: ja: Bei allen vorgestellten Studien war „der Behandlungseffekt ... vergleichbar, unabhängig vom Rheumafaktorstatus, Alter, Geschlecht, der ethnischen Zugehörigkeit oder vom Krankheitsstatus bei den Patienten.“ (115)</p> <p>Auch bei den Studien zur Indikation Psoriasis-Arthritis wurden bei Auswertungen in Bezug auf Alter, Geschlecht und andere Parameter keine Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens festgestellt.</p> <p><u>5.2. Pharmakokinetik:</u> „Frauen haben schätzungsweise eine um 7 % geringere AUC als Männer.“ (115)</p> <p><u>5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit:</u> „Tofacitinib erwies sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen und hatte bei Ratten Auswirkungen auf die weibliche Fertilität.“ (115) „Tofacitinib beeinträchtigte bei Ratten die weibliche Fertilität, aber nicht die männliche Fertilität.“ (aus Abschnitt 4.6).</p>	<p>Die Baseline-Charakteristika von zwei der Studien spiegeln hinsichtlich Alter und Geschlecht die Situation in Deutschland wider (116).</p>	
Jylamvo® (Methotrexat)	<p>„Der eingereichte Antrag besteht aus Verwaltungsinformationen, vollständigen Qualitätsdaten, zwei Bioäquivalenzstudien und geeigneten nichtklinischen und klinischen Daten.“ (übers., 117)</p> <p>„Es wurde ein nichtklinischer Überblick über die Pharmakologie,</p>	<p>Ein Abschnitt „herkunfts- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wirksamkeit“ ist nicht enthalten.</p>	<p><u>4.2:</u> keine Dosisanpassung für Frauen <u>4.3:</u> Schwangerschaft als strikte Kontraindikation <u>4.4:</u> Hinweise auf Beeinträchtigungen der Fertilität durch den Wirkstoff, Teratogenität, Ausschluss einer Schwangerschaft und zuverlässige Verhütung <u>4.6:</u> Hinweise auf strikt notwendige Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen,</p>	<p>Es liegt kein Dossier vor.</p>	<p>117 - 119</p>

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p><i>Pharmakokinetik und Toxikologie gegeben, der sich auf aktuelle und angemessene wissenschaftliche Literatur stützt. Der Überblick begründet, warum es nicht erforderlich ist, zusätzliche nichtklinische Daten zur Pharmakologie, Pharmakokinetik und Toxikologie zu erheben. Die nichtklinischen Aspekte der Fachinformation stimmen mit der Fachinformation des Referenzprodukts überein.</i>“ (übersetzt, 117)</p> <p><u>Klinik:</u> Zwei Bioäquivalenzstudien wurden mit insgesamt 48 gesunden Probanden durchgeführt. Zu einer der beiden Studien gab es keine Angaben zum Geschlecht der Teilnehmer, in die zweite Studie wurden ausschließlich Männer eingeschlossen. (117)</p>	<p>Angaben zu Stillenden: ja Jylamvo „darf ferner nicht bei stillenden Patientinnen angewendet werden ...“ (118)</p>	<p>Angabe zur Schwangerschaft (Kontraindiziert), teratogene Wirkung Hinweis auf Stillen als Kontraindikation <u>4.8:</u> Hinweis auf frauen- und männerspezifische Nebenwirkungen, die Geschlechtsorgane, den Menstruationszyklus und die sexuelle Gesundheit betreffen <u>4.7 und 4.9:</u> keine Hinweise auf geschlechtsbedingte Unterschiede</p> <p><u>5.1:</u> keine Hinweise auf geschlechtsbedingte Unterschiede <u>5.2:</u> keine Hinweise auf geschlechtsbedingte Unterschiede <u>5.3:</u> Hinweis auf präklinische Reproduktionstoxikologie <u>(119)</u></p>		
Kevzara® (Sarilumab)	<p>Kein Hinweis auf Unterschiede in der Epidemiologie der RA bei Männern und Frauen im entsprechenden Abschnitt 2.1.2.</p> <p><u>Präklinik:</u> Untersuchungen zur Toxikologie nach wiederholter Verabreichung wurde an Cynomolgus-Makaken unterschiedlichen Geschlechts durchgeführt, Tests auf Reproduktionstoxikologie an</p>	<p>Ein Abschnitt „herkunfts- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wirksamkeit“ ist nicht enthalten.</p> <p>Kein Hinweis auf Schwangerschaft und/oder Fertilität</p>	<p><u>4.2:</u> keine Dosisanpassung für Frauen aufgeführt. <u>4.3 – 4.5:</u> kein Hinweis auf geschlechtsspezifische Daten <u>4.6:</u> Hinweise zu Schwangerschaft (zuverlässige Verhütung) und Stillzeit – beides aufgrund mangelnder Daten ausgeschlossen. <u>4.7 – 4.9:</u> kein Hinweis auf geschlechtsspezifische Daten</p> <p><u>5.1:</u> Der Anteil der in die drei Hauptstudien eingeschlossenen Frauen wird nicht aufgeführt, so dass aus diesem Dokument keine Rückschlüsse</p>	<p><u>Subgruppenanalysen</u> u.a. nach Geschlecht wurden für die für die Nutzenbewertung aufgeführte Vergleichsstudie mit Adalimumab aufgeführt: „Fazit zu Subgruppenanalysen: Für den Nachweis des Zusatznutzens von Sarilumab sind die vorstehend dargestellten Subgruppenanalysen nicht von Bedeutung, da sich keine klinisch relevante Effektmodifikation ergab.“</p>	120 - 123

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p>Cynomolgus-Makaken und Mäusen beiderlei Geschlechts.</p> <p><u>Klinik:</u> PK: wurde vom Geschlecht beeinflusst <i>„Es wurden zwei Populations-PK-Analysen durchgeführt. ... „Körpergewicht, ADA-Status, Arzneimittel, Albumin, Geschlecht, Kreatinin-Clearance und CRP im Ausgangszustand waren statistisch signifikante Kovariaten, die die PK von Sarilumab beeinflussten.“</i> (übersetzt aus 120)</p> <p>Hauptstudien: Sowohl in der der Dosis-Wirkungs-Studie (Phase II) als auch in den drei Hauptstudien waren Frauen entsprechend der Epidemiologie der RA eingeschlossen (73,1 – 85,3 Prozent Frauen).</p> <p>Subgruppenanalysen, u.a. nach Geschlecht, wurden durchgeführt. Die Wirksamkeit des Wirkstoffs war in den Untergruppen konsistent.</p> <p>Die UEs wurden nicht getrennt nach Geschlecht aufgeführt, die Kovariate „gender“ offensichtlich nicht geprüft oder diese Prüfung wurde im Text nicht erwähnt; eine Erwähnung als „special population“ erfolgte lediglich im</p>		<p>gezogen werden können, inwieweit die Epidemiologie der Indikation berücksichtigt wurde.</p> <p><u>5.2:</u> <i>„Besondere Patientengruppen: ... Populationsspezifische pharmakokinetische Analysen bei erwachsenen Patienten mit RA (im Alter von 18 bis 88 Jahren bei einem Anteil von 14 % im Alter von über 65 Jahren) haben gezeigt, dass Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Sarilumab haben.“</i> (122) - Widerspruch zur Aussage im EPAR (120)</p> <p><u>5.3:</u> Fertilitätsstudien bei männlichen und weiblichen Mäusen sowie prä/postnatale Entwicklungstoxikologie-Studien beim Javaneraffen (Cynomolgus) sind erwähnt.</p>	<p><i>Somit kann die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der gesamten relevanten Studienpopulation erfolgen.“</i> (123), <i>„Weiterhin wurden für die Nutzenbewertung von Sarilumab post hoc Subgruppenanalysen für die Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen a priori geplant waren, nach Geschlecht (Männer / Frauen), ... durchgeführt.“</i> (123)</p>	

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p>Zusammenhang mit Schwangerschaften.</p> <p>„Es wurden keine Studien mit schwangeren und stillenden Frauen durchgeführt, die Sarilumab erhielten. Das klinische Entwicklungsprogramm schloss die Aufnahme von schwangeren oder stillenden Frauen aus, und sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter waren verpflichtet, während der Studie angemessen zu verhüten.“ (übersetzt aus 120)</p>				
Rinvoq® (Upadacitinib)	<p><u>Präklinik:</u> Es werden Unterschiede in präklinischer PK, Toxikokinetik, in der Karzinogenitäts- und der Fertilitätsstudie erwähnt: „Bei Mäusen und Hunden gab es keine signifikanten geschlechts-spezifischen Unterschiede in der Upadacitinib-Exposition, aber bei Ratten waren die AUC-Werte bei weiblichen Tieren durchweg höher als bei männlichen.“ (übersetzt, 124) „Bei Ratten gab es einen signifikanten Unterschied in den Plasmakonzentrationen von Upadacitinib bei männlichen und weiblichen Ratten. Bei weiblichen Tieren wurden höhere C_{max}-Konzentrationen und AUC-Werte beobachtet. Bei Ratten war ein überproportionaler Anstieg der</p>	<p>Ein Abschnitt „Gibt es herkunfts- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wirksamkeit?“ ist nicht enthalten.</p> <p>Angaben zur Schwangerschaft als strikte Kontraindikation.</p>	<p><u>4.2:</u> keine Angaben zu einer geschlechtsspezifischen Dosis, kein expliziter Hinweis zu gleicher Dosis <u>4.3:</u> Schwangerschaft als strikte Kontraindikation <u>4.4:</u> Keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Auch beim Hinweis auf eine erhöhte Rate von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit RA unter Baricitinib wurde nicht auf ein erhöhtes Risiko bei Frauen hingewiesen. <u>4.6:</u> notwendige Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter, strikte Kontraindikation während der Schwangerschaft und in der Stillzeit. <u>4.5, 4.7 – 4.9:</u> keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern In den entsprechenden Untersuchungen ist das Geschlecht stets mit betrachtet worden, ohne dass hierbei Unterschiede beobachtet worden wären.</p> <p><u>5.1:</u> Keine Zahlenverhältnisse genannt, folglich ist keine Aussage ableitbar, ob das dem Anteil der Geschlechter an der Krankheit entspricht</p>	<p>Getrennte Ausweisung der Populationen nach Geschlecht in den ausgewerteten Studien, Endpunktanalysen auch im Hinblick auf das Geschlecht analysiert</p> <p>In den analysierten Studien waren Frauen entsprechend Epidemiologie der Erkrankung eingeschlossen (79,2 – 83 Prozent der Studienteilnehmer)</p> <p>Subgruppenanalysen zur Einfluss des Geschlechts auf: klinische Remission, niedrige Krankheitsaktivität, körperlichen Funktionsstatus, Gelenksymptome, Morgensteifigkeit, Fatigue, Schmerz, Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität, allgemeiner Gesundheitszustand, Lebensqualität, Verträglichkeit (UEs, SUE, Abbrüche wegen UEs u.a.m.)</p>	<p>124 - 127</p>

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p><i>Exposition mit steigender Dosis festzustellen. Dies war bei den männlichen Tieren stärker ausgeprägt. Auch bei männlichen Ratten waren die toxischen Befunde ausgeprägter, so dass weiblichen Ratten sowohl in der Karzinogenitäts- als auch in der Fertilitätsstudie höhere Dosen von Upadacitinib verabreicht werden konnten. Der Grund für diesen Unterschied zwischen den Geschlechtern ist nicht bekannt, bei Hunden gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Exposition zwischen den Geschlechtern.“</i> (übersetzt, 124)</p> <p>Es werden umfangreiche Untersuchungen zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität beschrieben (124).</p> <p><u>Klinik:</u> <u>Klinische PK:</u> geschlechtssensible Untersuchungen wurden durchgeführt, es werden keine Unterschiede beschrieben. Eine Dosisanpassung wird nicht thematisiert. <i>„Die populations-pharmakokinetische Analyse ergab keine relevanten Auswirkungen von Geschlecht, Ethnie, Alter oder Gewicht auf die pharmakokinetischen Parameter von Upadacitinib.“</i> (übersetzt, 124) <i>„Es wird nicht erwartet, dass die Kovariaten Geschlecht, Ethnie,</i></p>		<p>Subgruppenanalysen von Männern und Frauen wurde durchgeführt: <i>„Die Behandlungseffekte in Untergruppen (Gewicht, Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und vorherige systemische Behandlung mit Immunsuppressiva) entsprachen den Ergebnissen in der gesamten Studienpopulation.“</i> (126)</p> <p><u>5.2:</u> Untersuchung der PK auf geschlechtsspezifische Unterschiede wurde durchgeführt: <i>„Alter, Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit hatten keine klinisch relevante Auswirkung auf die Exposition von Upadacitinib.“</i> (126)</p> <p><u>5.3:</u> Keine geschlechtsspezifischen Angaben über Fertilität, frühembryonale und fetale Entwicklung, fetale Resorption, Postimplantationsverluste, Milchgängigkeit bei Laktation und Teratogenität hinaus.</p>	<p>wurden durchgeführt. <i>„Bei der Gesamtrate der Abbrüche wegen UE zeigt sich hinsichtlich des Geschlechts eine signifikante Effektmodifikation. Durch die geringen Fallzahlen insgesamt bei den Therapieabbrüchen durch UE, insbesondere in der Subgruppe der männlichen Patienten und die fehlende Signifikanz in den Subgruppen liegt keine bewertungsrelevante Effektmodifikation vor.“</i> (127)</p>	

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p><i>Körpergewicht und Alter (≥18 Jahre) einen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Upadacitinib haben.“ (übersetzt, 124)</i></p> <p>In den aufgeführten klinischen Studien werden Männer und Frauen entsprechend der Epidemiologie der RA eingeschlossen: <i>„Die RA tritt häufiger bei Frauen auf....Der Anteil der Frauen war in der MTX-, UPA 15 mg- und UPA 30 mg-Gruppe: 76,4%, 76,0% und 76,4%. ... Der Anteil der Frauen lag in den Gruppen Placebo, UPA 15 mg und UPA 30 mg bei 75,1 %, 82,4 % und 82,4 %. ... Der Anteil der Frauen lag in den Gruppen Placebo, Ada 40 mg und UPA 15 mg bei 78,6, 79,2 und 80,0 %.“ (übersetzt, 124)</i></p> <p><u>Subgruppenanalysen</u> nach Geschlecht wurden durchgeführt: <i>„Die primären Wirksamkeitsanalysen wurden in demografischen Untergruppen durchgeführt, darunter Alter, Geschlecht, ...“</i> <i>„Für den primären Endpunkt wurden Untergruppenanalysen ... u.a. nach Geschlecht... durchgeführt.“ (übersetzt, 124)</i></p>				

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
Jyseleca® (Filgotinib)	<p>Unterschiedliche Geschlechtsverteilung bei der Epidemiologie der Erkrankung ist aufgeführt.</p> <p><u>Präklinik:</u> Weibliche Ratten mit Kollagen-induzierter Arthritis (CIA) benötigten höhere Dosen für die schwellungshemmende Wirkung, wobei der Grund unklar ist. Aufgrund der nicht festgestellten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pharmakodynamik (PD) und PK beim Menschen werden diese Unterschiede als nicht klinisch relevant betrachtet. Die Toxikokinetik wurde bei beiden Geschlechtern untersucht, und es wurden „keine geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt.“ (übersetzt, 128)</p> <p><u>Klinik:</u> Anteile von Männern und Frauen bei den durchgeführten klinischen Studien entsprechen der Epidemiologie der Erkrankung: Frauen waren in den drei Phase-III-Studien zu 76,9 – 81,8 Prozent vertreten. „Körpergewicht, Geschlecht, Ethnie und Alter hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die PK von Filgotinib“ oder des Hauptmetaboliten. (übersetzt, 128)</p>	<p>Ein Abschnitt „Gibt es herkunfts- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wirksamkeit?“ ist nicht enthalten.</p> <p>Angabe zur Kontraindikation für Schwangerschaft und Stillzeit.</p>	<p><u>4.2:</u> Es ist keine geschlechtsspezifische Dosierung angegeben. Auch beim Hinweis auf eine erhöhte Rate von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit RA unter Baricitinib wurde nicht auf ein erhöhtes Risiko bei Frauen hingewiesen.</p> <p><u>4.3:</u> Schwangerschaft ist als Kontraindikation genannt.</p> <p><u>4.4:</u> Virusreaktivierung: „In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis schien das Risiko für Herpes zoster höher zu sein bei Frauen, ...[und anderen Patientengruppen]“</p> <p><u>4.5:</u> keine Dosisanpassung für orale Verhütungsmittel erforderlich</p> <p><u>4.6:</u> Hinweise zur Schwangerschaft (kontraindiziert, Verhütung notwendig), Stillzeit (keine Anwendung aufgrund mangelnder Daten) und Fertilität (verringerte Fertilität, eingeschränkte Spermatogenese, histopathologische Auswirkungen auf männliche Fortpflanzungsorgane) aufgrund der Präklinik enthalten. Weiterer Hinweis auf klinische Studiendaten: Andeutung, dass es keine Auswirkungen auf die Hodenfunktion gibt. „Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Auswirkungen auf die weibliche Fertilität.“ (130)</p> <p><u>4.7 – 4.9:</u> keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede.</p> <p><u>5.1:</u> keine Angabe zu den Anteilen der in die Studien eingeschlossenen Männern und Frauen</p> <p><u>5.2:</u> „Körpergewicht, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Alter hatten keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik</p>	<p><u>Hinweis auf Subgruppenanalysen:</u> „Für alle fazitrelevanten Endpunkte wurden zusätzlich Subgruppenanalysen für die Subgruppen Alter, Geschlecht (männlich vs. weiblich), ..., durchgeführt. Es zeigte sich [u.a.] ... und eine Effektmodifikation bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach Geschlecht. In beiden Endpunkten ergab die Betrachtung der einzelnen Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Effektmodifikationen werden als nicht fazitrelevant erachtet.“ (131)</p> <p>Subgruppenanalysen für die primären Endpunkte der pivotalen Studien, u.a. nach Geschlecht, werden genannt. Die in die Studie FINCH 1 eingeschlossenen Anteile an Männern und Frauen spiegeln den den deutschen Versorgungskontext wider. Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen sind erfolgt. „Für die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt der Interaktions-p-Wert eine Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts an. Da weder in der Gesamtpopulation</p>	<p>128 - 131</p>

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p>Bei einer von der letztendlichen Darreichungsform abweichenden Form (Kapseln statt Filmtabletten) wurde u.a. weibliches Geschlecht als signifikante Kovariate für die scheinbare orale Clearance identifiziert, was nicht erklärt werden konnte.</p> <p>Angaben zu Nebenwirkungen: „Nach Angaben des Antragstellers war der Prozentsatz der behandelten Probanden in den gepoolten Phase-2- und Phase-3-Sicherheitsstudien, bei denen ein [schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis] (SAR), eine [schwerwiegende unerwünschte Wirkung] (SAE) oder eine schwere Infektion auftrat, bei männlichen und weiblichen Probanden in allen Behandlungsgruppen ähnlich.“ (übersetzt, 128)</p> <p>Hinweis zur Schwangerschaft bzw. nötigen wirksamen Verhütung während der Behandlung ist enthalten (Risiko der Teratogenität).</p> <p>Wegen der Sicherheitsbedenken bezüglich einer Beeinträchtigung der Spermatogenese sollen sich in der SmPC in den Abschnitten 4.4, 4.6 und 5.3 niederschlagen, Sicherheitsbedenken zur Embryoletalität und Teratogenität in den Abschnitten 4.3, 4.6 und 5.3.</p>		<p>(AUC) von Filgotinib oder GS-829845.[des Hauptmetaboliten]“ (130)</p> <p>5.3: Hinweis auf die beobachtete eingeschränkte Spermatogenese und histopathologische Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane bei Ratten und Hunden und auf Störungen der embryo-fötalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen.</p>	<p>noch in einer der Subgruppen ein signifikanter Behandlungseffekt vorliegt, wird die Effektmodifikation nicht als fazitrelevant erachtet.“ (131)</p>	

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
Indikation COVID-19					
Veklury® (Remdesivir)	<p><u>Prälinik:</u> <i>„Die pharmakokinetischen Studien wurden ausschließlich an männlichen Tieren durchgeführt, so dass keine Rückschlüsse auf geschlechtsspezifische Unterschiede gezogen werden können. Die toxikokinetische Analyse wurde jedoch bei beiden Geschlechtern durchgeführt.“</i> (übersetzt, 133) Es wurden jedoch Untersuchungen an periphere nmononukleären Blutzellen an Tieren beiderlei Geschlechts beschrieben. Die Toxikologie wurde an Tieren beiderlei Geschlechts untersucht.</p> <p><u>Klinik:</u> Drei der vier Phase-I-Studien wurden an gesunden männlichen und weiblichen Probanden durchgeführt, eine weitere ausschließlich an gesunden männlichen Probanden. Die PK wurde nicht auf geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht. <i>„Die Auswirkungen von Geschlecht, Ethnie oder Gewicht auf die PK von RDV wurden nicht untersucht.“</i> (übersetzt, 133) Der Antragsteller wurde von der Behörde aufgefordert, diese Daten zu erheben und nachzureichen.</p>	<p>Abschnitt „herkunfts- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wirksamkeit“ ist nicht enthalten (134).</p> <p>Kein Hinweis auf Schwangere/Stillende (134).</p>	<p><u>4.2:</u> keine geschlechtsspezifische Dosierung angegeben <u>4.3 – 4.5:</u> keine geschlechtsspezifischen Angaben <u>4.6:</u> Aussagen zur Schwangerschaft: sehr begrenzte Daten, die aber nicht auf ein Risiko hinweisen. Kein Hinweis auf Reproduktionstoxizität in entsprechenden präklinischen Untersuchungen. Anwendung vor allem nicht im ersten Trimester, Verhütung bei Frauen in gebärfähigem Alter. Angaben zur Stillzeit: begrenzte Erfahrungen, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung. Keine Daten zu Auswirkungen auf die Fertilität. <u>4.7 – 4.9:</u> keine geschlechtsspezifischen Angaben (135)</p> <p><u>5.1:</u> Bei vier der fünf aufgeführten klinischen Studien war der Anteil männlicher Patienten angegeben (43 [bei Kindern] bis 64 Prozent). <u>5.2:</u> <i>„Auf Grundlage von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Alter wurden die pharmakokinetischen Unterschiede hinsichtlich der Exposition gegenüber Remdesivir mithilfe einer populationspharmakokinetischen Analyse bewertet. Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit hatten keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Remdesivir und seine Metaboliten.“</i> (135) In einer der Studien waren die mittleren Expositionen von Remdesivir und seiner Metaboliten bei Schwangeren mit denen von nicht schwangeren Frauen im gebärfähigen Alter vergleichbar. <u>5.3:</u> Es wurde eine renale toxikologische Wirkung von Remdesivir bei männlichen Rhesusaffen</p>	<p>Die <u>Geschlechterverteilungen</u> in der betrachteten Studie wurde aufgeführt: Im Remdesivir-Arm waren Männer, entsprechend der Hospitalisierungsrate, leicht überrepräsentiert (53 Prozent).</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u> wurden aufgeführt, teilweise a priori und teilweise post hoc durchgeführt.</p>	133 - 136

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p>Es wurde keine Dosisfindungsstudie (Phase IIb) durchgeführt.</p> <p>In zwei Hauptstudien an hospitalisierten Patienten lag der Anteil an eingeschlossenen Männern zwischen 60 und 68 Prozent.</p> <p><i>„Männer sind überrepräsentiert, ähnlich wie in der realen Bevölkerung, die mit COVID-19 hospitalisiert wurde.“</i> (übersetzt aus 133)</p> <p><i>„Mit Ausnahme des männlichen Geschlechts scheinen die Ausgangsmerkmale in Bezug auf Demografie (Alter, Geschlecht, BMI, Ethnie) und Begleiterkrankungen (Diabetes, Hyperlipidämie, Bluthochdruck, Asthma) zwischen den Behandlungsgruppen relativ ausgewogen zu sein.“</i> (übersetzt, aus 133)</p> <p>Die Zeit bis zur Genesung wurde u.a. in Subgruppen nach Geschlecht ausgewertet.</p>		<p>beschrieben, wobei nicht dargestellt war, ob ausschließlich an männlichen Tieren oder an beiden Geschlechtern untersucht worden war.</p> <p>Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an weiblichen Ratten und Kaninchen wurden beschrieben, ohne Anmerkung, ob auch männliche Tiere untersucht worden waren.</p>		
Comirnaty® (Tozinameran)	<p><u>Prälinik:</u></p> <p>Mit dem Impfstoff wurde keine geschlechtsspezifische präklinische PD, PK und Toxikologie durchgeführt. Entsprechend gibt es keine Aussagen zu Unterschieden.</p> <p>Die PK von zwei neuartigen Hilfsstoffen (Lipid-Nanopartikel) wurde an Nagern beider Geschlechter analysiert. Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden durchgeführt</p>	<p>Abschnitt „herkunfts- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wirksamkeit“ enthalten: <i>„Die Comirnaty-Hauptstudie umfasste Personen</i></p>	<p><u>4.2:</u> Es gibt keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Impfstoffdosierung</p> <p><u>4.3 – 4.5, 4.7, 4.9:</u> Es gibt keine Hinweise, dass geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht wurden, und daher keine Hinweise auf Unterschiede.</p> <p><u>4.6:</u> Aussagen zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: ja (Beobachtungsdaten)</p> <p><u>4.8:</u> Geschlechtssensible Zusatzuntersuchung: <i>„In zwei großen europäischen pharmako-epidemiologischen Studien wurde das erhöhte Risiko bei jüngeren Männern nach der zweiten Dosis</i></p>	<p>Es liegt kein AMNOG-Dossier vor.</p>	<p>137 - 139</p>

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p>Keine Untersuchungen zur Genotoxizität <i>„Es wurden keine Studien zur Genotoxizität vorgelegt. Dies ist akzeptabel, da es sich bei den Bestandteilen der Impfstoffformulierung um Lipide und RNA handelt, bei denen kein genotoxisches Potenzial zu erwarten ist.“</i> (übersetzt, aus 137)</p> <p><u>PK und PD beim Menschen:</u> Er wurde keine PK beim Menschen durchgeführt. Eine PD beim Menschen (Immunogenitätsstudien) wurden durchgeführt, aber keine geschlechtsspezifischen Untersuchungen. Keine Dosisunterschiede erwähnt.</p> <p><u>Sicherheit in besonderen Bevölkerungsgruppen:</u> Analyse nach Geschlecht wurde durchgeführt, ein Einfluss wurde nicht festgestellt (daher folgerichtig auch keine getrennte Ausweisung von UE): <i>„Nach Alter, Land (...), ethnischer Zugehörigkeit (...), Geschlecht und Ethnie (...) wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei den Nebenwirkungen festgestellt.“</i> (übersetzt, 137)</p>	<p><i>unterschiedlicher ethnischer Herkunft und unterschiedliche n Geschlechts. Die Wirksamkeit von etwa 95 % in der Hauptstudie wurde bei allen Geschlechtern und ethnischen Gruppen gleichermaßen festgestellt.“</i> (138)</p> <p>Angaben zur Schwangerschaft sind enthalten (138).</p>	<p><i>von Comirnaty abgeschätzt. Eine Studie zeigte, dass in einem Zeitraum von 7 Tagen nach der zweiten Dosis etwa 0,265 (95 %-KI: 0,255-0,275) zusätzliche Fälle von Myokarditis bei 12- bis 29-jährigen Männern pro 10 000 Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen auftraten. In einer anderen Studie wurden in einem Zeitraum von 28 Tagen nach der zweiten Dosis 0,56 (95%-KI: 0,37-0,74) zusätzliche Fälle von Myokarditis bei 16- bis 24-jährigen Männern pro 10 000 Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen festgestellt.“</i> (139)</p> <p><u>5.1:</u> Keine Erwähnung des Zahlenverhältnisses Männer/Frauen, keine Angaben, ob das Zahlenverhältnis dem Anteil der Geschlechter bei der Indikation entspricht. Subgruppenanalysen: durchgeführt <i>„Darüber hinaus zeigten Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts ähnliche Wirksamkeitspunktschätzungen für alle Geschlechter und ethnischen Gruppen ...“</i> (139)</p> <p><u>5.2:</u> - <u>5.3:</u> Untersuchungen zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden an weiblichen Ratten durchgeführt</p>		

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p>Einschluss in die klinischen Studien entsprechend der Epidemiologie: Ausgewogene Verteilung (49 Prozent Frauen)</p> <p>Keine Aussagen im Text, wonach Männer und Frauen sich unterschiedlich häufig infizieren, demnach Einschluss gemäß der Epidemiologie der Indikation</p> <p>Analyse nach Geschlecht durchgeführt: ja; keine Imbalancen festgestellt</p>				
<p>Nuvaxovid™ (Spike-Protein von SARS-CoV-2)</p>	<p><u>Präklinik:</u> Es wurden Untersuchungen an Tieren beiderlei Geschlechts durchgeführt. „Präklinische Daten zeigen keine Auswirkungen von NVX-CoV2373 auf die reproduktiven oder entwicklungsbezogenen Parameter.“ (übersetzt, 154)</p> <p><u>Klinik:</u> Entsprechend den aktuellen Leitlinien zur klinischen Bewertung von Impfstoffen wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt, da diese für Impfstoffe im Allgemeinen nicht erforderlich sind. Klinische Studien wurden mit Teilnehmenden beider Geschlechter durchgeführt. Die Aufteilung der Geschlechter entsprach, mit einem geringen Überschuss an männlichen Teilnehmern, der Epidemiologie der Erkrankung: Zwischen 42,3 und 48,4</p>	<p>Abschnitt „herkunfts- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wirksamkeit“ enthalten: „Die Hauptstudie umfasste Personen unterschiedlicher ethnischer Herkunft und unterschiedliche Geschlechts. Die Wirksamkeit wurde bei allen Geschlechtern und ethnischen Gruppen gleichermaßen</p>	<p><u>4.2:</u> gleiche Dosis für Männer und Frauen, keine Dosisanpassung noch, dass die Möglichkeit unterschiedlicher Dosen geprüft wurde. <u>4.3 – 4.5:</u> keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede <u>4.6:</u> kein Einsatz in der Schwangerschaft mangels Daten Hinweis auf präklinisch durchgeführte Tests auf Reproduktionstoxizität <u>4.7 und 4.9:</u> keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede <u>4.8:</u> „In Teil 2 der Studie 2019nCoV-311 traten lokale und systemische Reagenitätsereignisse bei allen untersuchten Impfstoffkonstrukten bei Frauen häufiger auf als bei Männern.“ (146)</p> <p><u>5.1:</u> Ausschluss von schwangeren und stillenden Frauen aus einigen der klinischen Studien (156). Der prozentuale Anteil der Frauen in den klinischen Studien wurde aufgeführt. Wirksamkeit wurde geschlechtsspezifisch eingeschätzt: „Die Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts ergaben</p>	<p>Es liegt kein AMNOG-Dossier vor.</p>	<p>154 - 156</p>

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p>Prozent der eingeschlossenen Probanden waren Frauen (154). In zwei der klinischen Studien, darunter in der Zulassungsstudie, wurden Subgruppenanalysen zu den Nebenwirkungen u.a. nach Geschlecht durchgeführt: „Männliche Teilnehmer berichteten sowohl in der NVX-CoV2373- als auch in der Placebogruppe nach jeder Impfung über eine geringere Häufigkeit von angeforderten AEs als weibliche Teilnehmer. ... Bemerkenswert ist, dass in den Fällen, in denen die Häufigkeit bestimmter SUEs bei Männern im Vergleich zu Frauen oder umgekehrt deutlich höher ist, dies meist sowohl für die NVX-CoV2373-Gruppe als auch für die Placebo-Gruppe gilt.“ (übersetzt, 154) ´. Insgesamt wurden keine relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede im Sicherheitsprofil festgestellt.</p> <p>Auch in laufenden bzw. geplanten zukünftigen Studien ist eine Auswertung, u.a. von UEs, nach Geschlecht bzw. eine Überwachung der Sicherheit bei Schwangerschaften vorgesehen.</p> <p>Wie von der EMA für COVID-19-Impfstoffe gefordert, wird beim monatlichen Sicherheitsbericht u.a. nach Geschlecht stratifiziert.</p>	<p><i>festgestellt.“</i> (155)</p> <p>Angaben zur Schwangerschaft sind enthalten (155).</p>	<p><i>vergleichbare Wirksamkeitspunktschätzungen für männliche und weibliche Teilnehmer, für ethnische Gruppen sowie für Teilnehmer mit Komorbiditäten, die mit einem hohen Risiko für schwere COVID-19 assoziiert sind.“</i> (156).</p> <p><i>5.3: „Eine Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität wurde an weiblichen Ratten durchgeführt, ... Es wurden keine impfstoffbezogenen unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität, Schwangerschaft/Stillzeit oder die Entwicklung des Embryos/Fötus und der Nachkommen bis zum postnatalen Tag 21 beobachtet.“</i> (156)</p>		

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
Paxlovid (Nirmatrelvir + Ritonavir)	<p><u>Präklinik:</u> Der Wirkstoff Ritonavir wird bereits seit 28 Jahren zur langfristigen Behandlung von HIV-Infektionen eingesetzt (Zulassung von Norvir® im August 1996 [168]), daher ist sein nichtklinisches und klinisches Profil bekannt. Da Paxlovid® für eine Behandlungsdauer von 5 Tagen zugelassen ist, wurden keine präklinischen Studien mit Ritonavir, sondern ausschließlich mit Nirmatrelvir durchgeführt. (157)</p> <p><i>„Die pharmakologische Studie zur kardiovaskulären Sicherheit wurde an männlichen Affen bei Bewusstsein mit Telemetrie in einem Cross-over-Design durchgeführt.“</i> (übersetzt, 157) Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden an männlichen und weiblichen Ratten durchgeführt (157).</p> <p><u>Klinik:</u> <i>„Es wurde keine formale spezielle PK-Studie durchgeführt, um die möglichen Auswirkungen des Geschlechts auf die PK von PF-07321332 zu untersuchen. Unter den 20 Probanden, die in den Datensatz für PF-07321332 aufgenommen wurden, waren beide Geschlechter vertreten, wobei die Zahl der weiblichen Probanden (n = 4; 20 %)</i></p>	<p>Abschnitt „herkunfts- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wirksamkeit“ ist nicht enthalten. (158)</p> <p>Kein Hinweis auf Schwangere/Stillende.</p>	<p><u>4.2</u> keine geschlechtsspezifische Dosis angegeben <u>4.3 – 4.4:</u> keine geschlechtsspezifischen Angaben <u>4.5:</u> Wechselwirkung mit hormonellen Kontrazeptika, Empfehlung zu nicht-hormoneller Empfängnisverhütung. <u>4.6:</u> Es liegen keine Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Schwangeren vor, die Aufschluss über das Risiko arzneimittelassoziierter unerwünschter Wirkungen auf die Entwicklung des Fötus/ Embryos geben. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Paxlovid und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Abschluss der Behandlung mit Paxlovid vermeiden. Tierexperimentelle Daten zu Ritonavir zeigten eine Reproduktionstoxizität. (159) Keine Daten zur Anwendung in der Stillzeit. Keine Daten zur Auswirkung auf die Fertilität. (159) <u>4.7 – 4.9:</u> keine geschlechtsspezifischen Angaben</p> <p>5.1: Angaben zum Anteil von Männern und Frauen in der klinischen Studie enthalten („51 % der Teilnehmer waren männlich.“ [159]). <u>5.2.:</u> Alter und Geschlecht Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/ Ritonavir in Bezug auf Alter und Geschlecht wurde nicht untersucht. <u>5.3:</u> keine nicht-klinischen Sicherheitsstudien mit der Wirkstoffkombination Nirmatrelvir: Studien zur Fruchtbarkeit, zur embryofötalen Entwicklung oder zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen</p>	<p>Der Epidemiologie entsprechende Geschlechterverteilung in der Zulassungsstudie wird aufgeführt. Eine Nebenwirkung in Form einer vaginalen Blutung wird aufgeführt.</p> <p>Zu den Punkten Mortalität, Morbidität, Global Impression Questions (Symptomatik), Gesundheitszustand, Lebensqualität, Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten und Verträglichkeit wurden (geplant und post hoc) Subgruppenanalysen nach Geschlechtern durchgeführt. Für die Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome – Fatigue (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) ergaben sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppenmerkmale Alter (p = 0,030) und Geschlecht (p = 0,013).</p> <p><u>Methodik der eingeschlossenen Studien (Anhang):</u> In der Tabelle 4-104 (Studiendesign und -methodik) wurde bei den Einschlusskriterien explizit vermerkt: Frauen im gebärfähigen Alter konnten teilnehmen. Ausschlusskriterium: schwangere oder stillende Frauen (160)</p>	<p>157 - 160</p>

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p><i>geringer war als die der männlichen (n = 16; 80 %). Das Geschlecht wurde nicht als signifikante Kovariate für die PK-Parameter von PF-07321332 identifiziert. Diese Schlussfolgerung sollte jedoch mit Vorsicht gezogen werden, da die Gültigkeit der Populations-PK-Analyse noch zu beweisen ist.“</i> (übersetzt, 157)</p> <p>In die Zulassungsstudie wurden erwachsene Männer und Frauen zu gleichen Anteilen (49,5 Prozent Frauen) eingeschlossen, was der Epidemiologie der Erkrankung entspricht. (157)</p> <p>Subgruppenanalysen, u.a. nach Geschlecht, wurden durchgeführt. (157)</p>		Ritonavir: Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen (ausschließlich bei einer maternal toxischen Dosierung) (159).		
Evusheld® (Tixagevimab, Cilgavimab)	<p><u>Epidemiologie</u>: männliches Geschlecht wird als Risikofaktor aufgeführt.</p> <p><u>Präklinik</u>: Keine Angaben zu einer geschlechtsspezifischen präklinischen PK.</p> <p>Untersuchungen zur Toxikokinetik erfolgten an Cynomolgus-Affen beiderlei Geschlechts, es wurde, unabhängig vom Geschlecht, eine vergleichbare Kinetik beider mAK festgestellt (161).</p> <p>Keine nichtklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität. (161)</p>	<p>Abschnitt „herkunfts- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wirksamkeit“ ist nicht enthalten. (162)</p> <p>Keine Angaben zur Schwangerschaft (162).</p>	<p><u>4.2</u>: keine geschlechtsspezifische Dosis angegeben.</p> <p><u>4.3 – 4.5</u>: keine geschlechtsspezifischen Hinweise</p> <p><u>4.6</u>: keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung bei Schwangeren (163)</p> <p>Hinweis auf nicht vorhandene präklinische Studien zur Reproduktionstoxizität.</p> <p>Hinweis auf mögliche Plazentagängigkeit der Bestandteile.</p> <p>Anwendung während der Stillzeit kann erwogen werden.</p> <p>Keine Daten zur Auswirkung auf die menschliche Fertilität. (163)</p> <p><u>4.7 – 4.9</u>: keine geschlechtsspezifischen Daten</p> <p><u>5.1</u>: Anteile von Männern und Frauen in den klinischen Studien waren angegeben und</p>	<p>Subgruppenanalysen, unter anderem nach Geschlecht, wurden für einzelne Studien aufgeführt.</p> <p>„Grundsätzlich wurde für die VO-Population der mögliche Einfluss von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Region, Ethnie und das Vorliegen bestimmter Risikofaktoren auf die Studienergebnisse anhand von Subgruppenanalysen untersucht. Dabei ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der VO-Population [Population gemäß der COVID-19-Vorsorgeverordnung] der Studie</p>	161 - 164

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p>Für die klinische PK wurden Daten aus den Phase-I- und Phase-III-Studien gepoolt.</p> <p>„Die PK-Daten von 1220 (47,7 %) weiblichen Teilnehmern, die in die Populations-PK-Analyse einbezogen wurden, deuten darauf hin, dass das Geschlecht keine klinisch bedeutsame Kovariate für die PK von Evusheld ist und die gewichtsbereinigte CL [Clearance] bei Frauen und Männern vergleichbar ist.</p> <p>Das Populations-PK-Kovariatenmodell deutet darauf hin, dass männliche Teilnehmer eine schnellere Resorptionsrate (45 %) und ein geringeres zentrales Verteilungsvolumen (37 %) und damit eine geringfügig niedrigere Exposition gegenüber Evusheld im Vergleich zu weiblichen Teilnehmern aufweisen.“ (übersetzt, 161).</p> <p>„Auf der Grundlage einer Populations-PK-Analyse wurde festgestellt, dass die PK-Profile nicht durch intrinsische Faktoren wie Geschlecht, Ethnie oder Zugehörigkeit beeinflusst werden.“ (übersetzt, 161).</p> <p>In zwei <u>klinische Studien</u> wurden Männer und Frauen zu etwa gleichen Teilen (Anteil Frauen 46,7 Prozent), also entsprechend der Epidemiologie der Erkrankung, eingeschlossen, bei einer</p>		<p>entsprachen der Epidemiologie der Erkrankung (46 – 50 Prozent der Teilnehmenden weiblich).</p> <p>„Die Wirksamkeit war über die vordefinierten Untergruppen hinweg konsistent, einschließlich Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Komorbiditäten oder Merkmale zu Studienbeginn, die mit einem erhöhten Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung in Verbindung gebracht werden.“ (163)</p> <p><u>5.2:</u> „Basierend auf einer Populations-PK-Analyse hatten Geschlecht, Alter, ... keinen klinisch relevanten Einfluss auf die PK von Tixagevimab und Cilgavimab.“ (163)</p> <p>5.3: keine geschlechtsspezifischen Angaben.</p>	<p><i>PROVENT auf den deutschen Versorgungskontext wird daher ausgegangen.</i>“ (164)</p> <p>Es wurden sehr viele Aspekte auf den Einfluss des Faktors Geschlecht geprüft</p> <p>Es sind keine signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschiede aufgetreten, allerdings fällt auf, dass die Signifikanzwerte bei den Gesamtraten UE, SUE, schwere UE deutlich niedriger sind (mithin eine erkennbare Tendenz zu möglicherweise vorhandenem Einfluss des Faktors vorliegt) als bei allen anderen untersuchten Aspekten (164, S. 121)</p>	

Name des Arzneimittels	Daten aus dem EPAR	Daten aus dem Medical Overview	Daten aus der SmPC (Abschnitte 4.2 - 4.9, 5.1 - 5.3)	Daten aus dem AMNOG-Dossier (Modul 4 – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1)	Referenzen
	<p>dritten Studie waren lediglich 36 Prozent der Teilnehmer Frauen (161). Schwangere Frauen waren von den Studien ausgeschlossen.</p> <p><i>„Aufgrund der biologischen Plausibilität ist kein Risiko für den gestillten Säugling zu erwarten. Eine Behandlung bei stillenden Frauen kann erwogen werden, wenn sie klinisch angezeigt ist.“</i> (übersetzt, 161)</p> <p>Subgruppenanalysen, u.a. nach Geschlecht, wurden durchgeführt, die Ergebnisse gaben keinen Anlass zu besonderen Sicherheitsbedenken.</p>				

Tabelle 4: Zusammenfassung und prozentuale Auswertung der erhobenen Daten:

Präparat	Frage													Anzahl "ja" (Anteil in Prozent) pro Präparat
	EPAR				Medicine Overview		SmPC					AMNOG-Dossier		
	1 Prälinik	2 Zahlenverhältnis Studien	3 PK	4 Subgruppenanalysen	5 Hinweis auf g.-spezif. Unterschiede	6 SSW/Stillz.	7 Dosis (4.2)	8 4.3 - 4.9 (außer 4.6)	9 5.1 (Zahlen Studien)	10 5.2 (PK)	11 5.3 (Prälinik)	12 ge-schlechtspez. Aspekte dargestellt	13 Subgruppenanalyse	
Indikation Rheumatoide Arthritis														
Olumiant® Filmtabletten	x	x	x	x	-	x	-	-	-	x	x	x	x	9 (69)
Xeljanz® Lösung zum Einnehmen/ Filmtabletten/	x	x	x	x	-	x	-	x	-	x	x	x	x	10 (77)
Jylamvo® Lösung zum Einnehmen		-			-	x	-	x	-	-	x			3/8 (37,5)
Kevzara® Injektionslösung	x	x	x	x	-	-	-	-	-	x	x	x	x	8 (62)
Rinvoq® Retardtabletten	x	x	x	x	-	x	-	-	-	x	x	x	x	9 (69)
Jyseleca® Filmtabletten	x	x	x	x	-	x	-	x	-	x	x	x	x	10 (77)
Indikation COVID-19														
Veklury® Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	-/x*	x	-	x	-	-	-	-	x	x	x	x	x	8 (62)
Comirnaty® Injektionsdispersion	x	x		x	x	x	-	x	-		x			7/9 (78)
Nuvaxovid™ Injektionsdispersion	x	x		x	x	x	-	x	x		x			8/9 (89)
Paxlovid® Filmtabletten	x	x	-.**	x	-	-	-	-	x	-	x	x	x	7 (54)
Evusheld® Injektionslösung	x	x	x	x	-	-	-	-	x	x	-	x	x	8 (62)
Anteil "ja" (Prozent) pro Frage	10 (100)	10 (100)	6/8 (75)	10/10 (100)	2 (18)	7 (64)	0 (0)	5 (45)	4 (36)	7 (64)	10 (91)	8/8 (100)	8/8 (100)	

Legende: ja: x , nein: -

kein Dossier/keine Informationen vorliegend

Entsprechend den aktuellen Leitlinien zur klinischen Bewertung von Impfstoffen wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt, da diese für Impfstoffe im Allgemeinen nicht erforderlich sind.

* Die pharmakokinetischen Studien zu Veklury wurden ausschließlich an männlichen Tieren durchgeführt, die Untersuchungen zur Toxikologie an Tieren beiderlei Geschlechts.

**"Das Geschlecht wurde nicht als signifikante Kovariate für die PK-Parameter von PF-07321332 identifiziert. Diese Schlussfolgerung sollte jedoch mit Vorsicht gezogen werden, da die Gültigkeit der Populations-PK-Analyse noch zu beweisen ist." (übersetzt, 157)

10 Danksagung

Auf das Thema „*Gender Health Gap*“ stieß ich während meines Engagements bei der Kölner Aidshilfe bei einer Podiumsdiskussion „HIV ist auch weiblich“. Das Thema interessiert mich, ich begann zu recherchieren, besuchte Vorträge und stieß bald auf die in der Arbeit zitierten Widersprüche zwischen öffentlicher Debatte und den Darstellungen der Verbände und Behörden, was mich noch mehr motivierte. Der **Aidshilfe** also meinen Dank für die Inspiration.

Frau Dr. Birka Lehmann danke ich herzlich für die schnelle und unkomplizierte Bereitschaft, die Betreuung und Erstbegutachtung zu übernehmen, ihr Interesse für das Thema, ihre Geduld, ihre Schnelligkeit und ihre konstruktiven Anstöße.

Frau PD Dr. Anke Schiedel danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Der **DGRA** danke ich für die Möglichkeit des herausfordernden und inspirierenden Studiums, das meinen Horizont und meine Möglichkeiten erweiterte und durch die Pandemie und die Verlegung in die digitale Welt noch einmal eine Extra-Dimension erhielt. Bei den Kolleginnen der Abteilung **Regulatory Affairs der Klosterfrau Healthcare Group unter der Leitung von Herrn Dr. Reinhard Schiefer und Frau Dr. Sabine Hanelt** bedanke ich mich für die Möglichkeit, das studienbegleitende Praktikum in der Abteilung zu absolvieren, die Weitergabe ihres Wissens, die Unterstützung, die Geduld und die Vermittlung der Freude an der Arbeit.

Frau Sigi Lieb, Buchautorin und Netzwerkpartnerin im „Texttreff – dem Netzwerk wortstarker Frauen“ danke ich für die Korrekturen, die Diskussionen und die hartnäckigen Hinweise darauf, mich auch mit dem Begriff „Gender“ angemessen zu befassen.

Frau Karen Thiel und Herrn Dr. Dankwart Rauscher vom Netzwerk der Pharmaspezialisten gilt mein herzlicher Dank für die Zeit und die vielen wertvollen Hinweise.

An **Herrn Dr. Reginald Klan** meinen Dank dafür, dass er als ehemaliger Kollege mich zum und im Studium motiviert und ebenfalls wertvolle Hinweise zur Arbeit gegeben hat.

Herrn Thomas Kittel: Danke für die Motivation und das Durcharbeiten!

Meinem Ehemann, **Herrn Dr. René Walsch**: Danke für das Korrekturlesen, die Unterstützung, die Geduld und dafür, dass du mich mehrere Tage als „Du Untergruppe!“ angesprochen hast. Du hast an mich geglaubt.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

Köln, den 19. September 2024

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martina Hänsel', written in a cursive style.

Martina Hänsel