

vfa-Positionspapier
Berücksichtigung von Frauen und Männern bei der
Arzneimittelforschung

Zusammenfassung

Geschlechtsspezifische Unterschiede werden heutzutage umfassend bei der Erforschung und Entwicklung neuer Arzneimittel und Therapien berücksichtigt. Seit 1993 fordert die US-Arzneimittelbehörde FDA die Berücksichtigung sowohl von Männern als auch von Frauen bei klinischen Prüfungen. Und seit 2001 bzw. 2004 ist die Ermittlung eventueller Unterschiede zwischen Frauen und Männern im Rahmen klinischer Prüfungen auch in der EU bzw. Deutschland gesetzlich gefordert. Die voraussichtlich seit Januar 2022 geltende EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen wird dies auch in Zukunft sicherstellen.

Eine Besonderheit stellen Wirkstoffe dar, die zur Behandlung oder Prävention von Krankheiten dienen, die hauptsächlich bei einem Geschlecht auftreten, wie beispielsweise Brust- oder Eierstockkrebs bei Frauen und Hämophilie oder Prostatakrebs bei Männern. Dementsprechend werden klinische Prüfungen zu diesen Indikationen auch größtenteils bzw. ausschließlich mit Probanden eines bestimmten Geschlechts durchgeführt.

Bisherige Arzneimittel-Studien zeigen, dass in der Regel zwar statistische Unterschiede existieren, diese aber meistens so klein sind, dass sie nur selten zu unterschiedlichen Dosierungen führen. Grundsätzlich sind Unterschiede zwischen Individuen (z.B. aufgrund des Körperbaus, des Lebensstils oder genetischer Unterschiede) größer als statistisch über viele Einzeldaten erkennbare, geschlechtsspezifische Unterschiede. Für viele Arzneimittel wird die Dosierung generell individuell angepasst – etwa bei Insulinen, Gerinnungshemmern oder Antiepileptika – wobei das Geschlecht automatisch mitberücksichtigt wird. Der Trend zu mehr Arzneimitteln für die personalisierte Medizin wird vermutlich auch mit einer verstärkten Individualisierung der Dosierung einhergehen, da auf dieser Basis ggf. die Dosierung im Hinblick auf den individuellen Metabolismus ausgerichtet werden kann.

In der präklinischen Forschung werden geschlechtsspezifische Unterschiede bereits im Tierversuch berücksichtigt. So verlangen die wichtigsten internationalen Leitlinien den Einsatz von Tieren beider Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

Seite 2/14

Zusammenfassung	1
Inhaltsverzeichnis.....	2
A) Welchen Einfluss hat das Geschlecht auf die Wirkung von Arzneimitteln?	3
B) Warum wurden früher Frauen von klinischen Prüfungen mit neuen Arzneimitteln ausgeschlossen?.....	4
C) Gibt es Medikamente, die Männern mehr nutzen als Frauen oder umgekehrt?	5
D) Wie viele Arzneimittel werden speziell für Frauen und wie viele speziell für Männer entwickelt?	6
E) Wie sind Frauen in den einzelnen Phasen der klinischen Prüfung vertreten?	7
F) Welche nationalen Regelungen gibt es?	7
G) Sind diese Regelungen wirksam/ausreichend?	8
H) Welche internationalen Regelungen gibt es?.....	9
Internationale Leitlinien.....	9
Künftige EU-weite Regelung	9
I) Wie werden Frauen tatsächlich in klinischen Prüfungen berücksichtigt?	10
vfa-Auswertung der EU-Zulassungen.....	10
FDA-Auswertung der Zulassungsstudien 2020	11
J) Welche Regelungen gibt es für präklinische Untersuchungen mit Zellen bzw. Tieren?.....	11
Quellen	13

A) Welchen Einfluss hat das Geschlecht auf die Wirkung von Arzneimitteln?

Seite 3/14

Im Zuge der Gleichstellung von Mann und Frau in allen Lebensbereichen wird auch gefragt, ob geschlechtsspezifische Unterschiede im medizinischen Bereich ausreichend berücksichtigt werden. Inzwischen gibt es in Deutschland einige Lehrstühle, die in gezielten Forschungsprojekten diagnostisch oder therapeutisch relevante Geschlechtsunterschiede identifizieren konnten. Diese führen zu der Frage, ob solche Unterschiede in ausreichendem Maße bei der Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln berücksichtigt werden.

Alle bisherigen Studien haben gezeigt, dass es zwar statistische Geschlechtsunterschiede insbesondere in der Pharmakokinetik (d. h. in der Konzentration von Wirkstoffen im Blut und in ihrer Verweildauer im Körper nach der Einnahme) gibt, diese aber – weil sie klein sind – in aller Regel keine praktischen Konsequenzen für die Dosierungsvorschriften der Arzneimittel haben. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Individuen sind grundsätzlich größer als die erst nach statistischer Mittelung über viele Einzeldaten erkennbaren geschlechtsspezifischen Unterschiede: So gibt es erhebliche Unterschiede

- im Gewicht („Fliegen-“ versus „Schwergewicht“),
- in Fett- und Muskelanteil (durchtrainierter vs. unsportlicher Typ)
- und der Funktionsleistung von Leber und Niere.

Hinzu kommen die Unterschiede in der Lebensführung (Zeitpunkt und Art der Mahlzeiten; Gebrauch von Genussmitteln), die ebenfalls Einfluss auf die Wirksamkeit von Medikamenten haben können. Zudem sind Menschen auch genetisch individuell und unterscheiden sich etwa in Hinblick auf ihren Stoffwechsel oder die Enzymaktivität.

Die meisten Medikamente sind jedoch so entwickelt, dass ein günstiges Verhältnis von Wirksamkeit und Nebenwirkungen nicht nur beim exakten Erreichen einer Zieldosis, sondern innerhalb eines breiten Dosiskorridors (einem „therapeutischen Fenster“, wie Pharmakologen sagen) erreicht wird. Das ermöglicht, dass Patienten trotz der genannten individuellen Unterschiede mit Tabletten (Kapseln etc.) der gleichen Wirkstärke behandelt werden können.

Ausnahmen sind die im Abschnitt „Gibt es Medikamente, die Männern mehr nutzen als Frauen oder umgekehrt?“ tabellarisch zusammengestellten Präparate.

Wo es tatsächlich auf die genaue Einstellung eines Wirkstoffspiegels oder eines hiervon abhängigen Körperparameters ankommt, wird in der Gebrauchsinformation keine Festdosierung, sondern eine individuelle Dosierung angegeben, die durch Messung der betreffenden Parameter eingestellt wird. Beispiele hierfür sind die

Blutzuckereinstellung bei Diabetes, die Blutdruckeinstellung bei Hypertonie und die Einstellung der Gerinnungsneigung des Blutes bei der Thrombosevorbeugung durch bestimmte „Blutverdünner“ (Vitamin-K-Antagonisten Warfarin und Phenprocumon). Auch die Dosis vieler Antiepileptika wird zumindest zu Therapiebeginn auf Basis von Wirkspiegelmessungen individuell kalibriert.

Alle Einflüsse, die das Geschlecht auf die Arzneimittelwirksamkeit haben könnte, werden dabei automatisch mitberücksichtigt.

Im Rahmen der Forschungsaktivitäten zur „Personalisierten Medizin“ werden allerdings zunehmend für bislang „einheitsdosierte“ Medikamente Kriterien herausgearbeitet, die eine individuelle Dosisoptimierung oder Medikamentenwahl ermöglichen. Hierzu kann auch die Forschung zu Geschlechtsunterschieden wichtige Beiträge liefern. So wurde z. B. vom Bundesforschungsministerium Anfang 2011 eine umfassende Datenbank zu Geschlechterunterschieden bei vielen verbreiteten Krankheiten freigegeben, die vom Institut für Geschlechterforschung in der Medizin an der Charité erstellt wurde.¹

B) Warum wurden früher Frauen von klinischen Prüfungen mit neuen Arzneimitteln ausgeschlossen?

1977 veröffentlichte die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA eine Anweisung (Policy), gebärfähige Frauen von frühen klinischen Prüfungen der meisten Arzneimittel auszuschließen. Dies geschah – nicht zuletzt auf Grund der Contergan-Katastrophe – im Hinblick auf mögliche negative Folgen bei einer Schwangerschaft und im Hinblick auf die Fertilität. In der Folge waren gebärfähige Frauen von Studien der Phase I (Studien mit gesunden Freiwilligen) und der frühen Phase II (erste Studien mit einer kleinen Zahl von Erkrankten) in der Regel ausgeschlossen, und die bei Männern gewonnenen Studienergebnisse wurden weitestgehend auf Frauen übertragen. Diese Anweisung wurde 1993 mit der „Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs (Federal Register 1993, 58 (139): 39406-16)“ der FDA revidiert. Diese fordert die Firmen auf, bei der Arzneimittelentwicklung Patienten beiderlei Geschlechts einzubeziehen und bei der Wirksamkeit wie auch der Unbedenklichkeit nach signifikanten Geschlechter-Unterschieden zu suchen. Ein Grund dafür war die Erkenntnis, dass Unterschiede zwischen Frauen und Männern (u. a. in Fett-, Muskel- und Knochenmasse, Hormonstatus, für den Um- und Abbau von Arzneistoffen relevante Enzymaktivitäten, Art und Anzahl von Rezeptoren und Schmerzempfindlichkeit) die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Arzneimitteln beeinflussen können. Auch trug man dem Recht der

¹ <http://gendermeddb.charite.de/>

Frauen auf eigene Entscheidung über eine Studienteilnahme Rechnung. In einigen Bereichen, z. B. bei HIV-Infektionen, waren aber bereits vor der neuen FDA-Forderung Frauen sehr frühzeitig in die Entwicklung von Arzneimitteln einbezogen worden.

Seite 5/14

Seit 2004 ist die Ermittlung eventueller Unterschiede zwischen Frauen und Männern im Rahmen klinischer Prüfungen in Deutschland gesetzlich gefordert.

C) Gibt es Medikamente, die Männern mehr nutzen als Frauen oder umgekehrt?

Alle bisherigen Studien haben gezeigt, dass es zwar statistische Geschlechtsunterschiede insbesondere in der Pharmakokinetik (d. h. in der Konzentration und Verweildauer von Wirkstoffen im Blut und anderen Geweben) gibt, diese aber – weil sie klein sind – meist keine praktischen Konsequenzen für die Dosierungsvorschriften der Arzneimittel haben. Ausnahmen betreffen z. B. folgende Präparate:

Wirkstoff	Indikation	Unterschied
Minoxidil	Haarausfall	Geringere Dosis für Frauen
Follitropin	Fertilitätsstörungen	Höhere Dosis für Frauen
Zolpidem	Schlafstörungen	Geringere Dosis für Frauen*
Prucaloprid	Verstopfung	Höhere Dosis für Männer**
Metreleptin	Lipodystrophien	Höhere Dosis für Frauen
Romosozumab	Osteoporose	Zulassung ausschließlich für Frauen***
Somapacitan	Wachstumshormonmangel	Höhere Dosierung für Frauen
Abaloparatid	Osteoporose	Zulassung ausschließlich für Frauen

* nur in den USA; ** anfangs nur für Frauen zugelassen; *** bei Männern mehr schwere Nebenwirkungen

Im Rahmen der seit 2011 für alle neuen Medikamente obligatorischen Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) müssen Hersteller auch eine geschlechtsspezifische Auswertung ihrer Zulassungsstudien einreichen; diese Auswertungen

sind auf der G-BA-Website veröffentlicht. Bisher hat der G-BA allerdings in seinen Nutzenbewertungsbeschlüssen in keinem Fall therapierelevante Unterschiede festgestellt, die zu einer unterschiedlichen Einstufung des Zusatznutzens für Männer und Frauen führten.

Parallel dazu gibt es seit Jahren einen Trend, die Wahl der Medikation und ihrer Dosierung vermehrt am einzelnen Patienten auszurichten – mit dem Ziel optimierter Wirksamkeit und Verträglichkeit, was auch die Therapietreue fördert. Mögliche Geschlechts-spezifische Unterschiede werden dabei automatisch mitberücksichtigt; sie sind nur ein Einflussfaktor unter vielen anderen (z. B. Ernährung, Begleitmedikation, genetische Konstitution).

D) Wie viele Arzneimittel werden speziell für Frauen und wie viele speziell für Männer entwickelt?

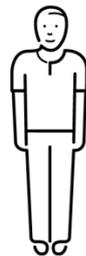
Nach einer Umfrage des vfa von 2019, welche Medikamente bis 2023 eine Zulassung erreichen könnten, befinden sich bei den vfa-Mitgliedsunternehmen in der Erprobung mit Patienten oder vor der Zulassung...



.. 33 Arzneimittel ausschließlich bzw. fast ausschließlich für Frauen; das entspricht 7,6 % der Projekte.

Sie dienen beispielsweise der Behandlung von Brust- oder Eierstockkrebs oder Wechseljahresbeschwerden.

Berücksichtigt man noch Krankheiten, die überwiegend Frauen betreffen (Multiple Sklerose und Lupus), sind es 50 Medikamente.



...19 Arzneimittel ausschließlich bzw. fast ausschließlich für Männer/Jungen; das entspricht 4,4 % der Projekte.

Sie dienen beispielsweise der Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie, Prostatakrebs und Hämophilie.

Berücksichtigt man noch Krankheiten, die überwiegend Männer betreffen (z. B. Spondylarthritis), sind es 24 Medikamente.

E) Wie sind Frauen in den einzelnen Phasen der klinischen Prüfung vertreten?

Medikamente, die für Männer und Frauen bestimmt sind, werden auch mit Männern und Frauen erprobt. Am geringsten ist der Anteil von Frauen in der Phase I: In dieser Phase wird ein neuer Wirkstoff (genannt „Prüfsubstanz“) erstmals mit Menschen erprobt. Das übernehmen rund 80 gesunde Freiwillige im Verlauf von 20 bis 30 kleinen Einzelstudien. Hier liegt der Frauenanteil zwischen 10 und 40 Prozent. Dies beruht auf Sicherheitsüberlegungen: Bei einigen Einzelstudien sind keine Begleitmedikationen akzeptabel, auch keine hormonellen Verhütungsmittel, so dass bei Frauen im gebärfähigen Alter Schwangerschaften nicht sicher ausgeschlossen werden können. Es kann nämlich nicht garantiert werden, dass die Prüfsubstanz keine Auswirkungen auf menschliche Embryonen oder Feten hat. Der höhere Anteil von Männern in dieser klinischen Prüfphase ist jedoch insofern kein Problem, als nach der Durchführung von Basis-Studien der Phase I klinische Prüfungen zum Vergleich mit Frauen und häufig auch Interaktionsstudien mit oralen Kontrazeptiva durchgeführt werden.

Seite 7/14

Bei den klinischen Prüfungen der Phase II und III beträgt der Frauenanteil je nach Anwendungsgebiet 30 bis 80 Prozent. Letztendlich kommt es aber gar nicht darauf an, ob der Anteil eines Geschlechts bei einer bestimmten klinischen Prüfung 10 Prozent, 30 Prozent oder 50 Prozent beträgt. Entscheidend ist, ob die Zahl der einbezogenen Frauen statistisch ausreicht, um relevante geschlechtsspezifische Unterschiede entdecken zu können.

Es liegt im Übrigen auch im Interesse der Unternehmen, Patienten beiderlei Geschlechts in Studien einzubeziehen. Denn Kranke, die den Einschlusskriterien einer Studie genügen und auch teilnahmebereit sind, sind in aller Regel sehr gesucht. Je länger es dauert, die erforderliche Teilnehmerzahl zu erreichen, desto mehr verlängert und verteuert sich die Entwicklung des betreffenden Medikaments. Beides vermindert den wirtschaftlichen Erfolg des Unternehmens.

F) Welche nationalen Regelungen gibt es?

Dessen ungeachtet wurde 2004 bei der Umsetzung der EG-Richtlinie zur Harmonisierung klinischer Prüfungen in deutsches Recht im 12. Änderungsgesetz zum Arzneimittelgesetz verankert, dass die vorgelegten Unterlagen zur klinischen Prüfung auch geeignet sein müssen, „den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen“. In der zugehörigen

Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung), die ebenfalls 2004 in Kraft getreten ist, wird im Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung eine Begründung verlangt, dass die gewählte Geschlechterverteilung zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels angemessen ist. Fehlt diese oder ist diese nicht ausreichend, kann die Genehmigung verweigert werden.

Seite 8/14

G) Sind diese Regelungen wirksam/ausreichend?

In der Beantwortung einer Kleinen Anfrage (Drucksache 17/6634 vom 20. Juli 2011) informierte die Bundesregierung, dass vom 1. August 2004 bis 10. Juli 2011 bei 926 von 6.959 beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eingereichten klinischen Prüfungen kein Einschluss von Frauen und bei 447 klinischen Prüfungen kein Einschluss von Männern vorgesehen war. Von 1.366 genehmigten klinischen Prüfungen in der Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) fanden 57 ohne die Beteiligung von Männern, 68 ohne die Beteiligung von Frauen und 1.236 mit Männern und Frauen statt. Der Ausschluss von Männern und Frauen war meist indikationsbedingt. Frauen waren von Studien ausgeschlossen, die Prostata-Karzinom, Gerinnungsfaktoren und Erstanwendungen von Arzneimitteln am Menschen betrafen. Männer waren überwiegend ausgeschlossen von Brust- und Gebärmutterkrebstudien.

In der Antwort der Bundesregierung auf eine weitere Kleine Anfrage zur Geschlechts-spezifischen Medizin (Drucksache 19/16409 vom 24. Januar 2020) kam diese zu folgendem, ähnlichen Schluss: „In den Zulassungsunterlagen zu innovativen Arzneimitteln folgt die Geschlechterverteilung weitgehend der Krankheits-Prävalenz bzw. -Inzidenz.“ Die Beteiligung der einzelnen Gruppen sollte vor allem ausreichend groß sein, um relevante Aussagen zum Nutzen/Risiko-Verhältnis zuzulassen.

Beide Male verweist die Bundesregierung darauf, dass geschlechtsspezifische Auswertungen regelmäßiger Bestandteil der Auswertungen klinischer Prüfungen sind und die angemessene Beteiligung von Frauen bzw. Männern bei den Bundesoberbehörden (BfArM und PEI) bei der Bewertung jedes Antrags auf Genehmigung der klinischen Prüfung geprüft wird. Die Beteiligung von Männern bzw. Frauen wird dabei bezogen auf die Art der klinischen Prüfung, insbesondere die Art der Erkrankung und die Phase der klinischen Prüfung beurteilt.

Eine vorgeschriebene Mindestbeteiligung von Frauen für klinische Prüfungen in Deutschland sei 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.

Seite 9/14

H) Welche internationalen Regelungen gibt es?

Internationale Leitlinien

Ende 2004 wurde von der Internationalen Harmonisierungskonferenz ICH bestätigt, dass die Berücksichtigung von Frauen bereits in den international geltenden wissenschaftlichen Leitlinien zur Durchführung klinischer Prüfungen, ausreichend geregelt ist. Die ICH wurde 1990 auf Initiative der Europäischen Kommission mit dem Ziel gegründet, die Zulassungsanforderungen für Medikamente in den USA, der EU und Japan zu vereinheitlichen; dadurch sollen insbesondere unnötige Doppelprüfungen vermieden und die Entwicklung neuer Arzneimittel beschleunigt werden. Bei der ICH arbeiten Experten aus den Zulassungsbehörden und der Industrie dieser drei Regionen sowie weiterer Länder und der Weltgesundheitsorganisation WHO zusammen. Die Vertreter der USA, der EU und Japans legten Studien vor, nach denen Frauen mehr als die Hälfte (USA) bzw. knapp die Hälfte (Japan) der Teilnehmer in Phase II- und Phase III-Studien stellten. In der EU entsprach die Teilnehmerquote von Frauen im Zeitraum 2000 bis 2003 etwa deren Anteil in der jeweiligen Patientengruppe.

Künftige EU-weite Regelung

Seit Januar 2022 ist die neue EU-weit geltende Verordnung zu klinischen Prüfungen anzuwenden. Darin ist in Art. 6 – wie bereits im deutschen Recht – verankert, dass im Genehmigungsantrag für eine klinische Prüfung angegeben sein muss, „ob die Gruppen der an der klinischen Prüfung teilnehmenden Prüfungsteilnehmer die zu behandelnden Bevölkerungsgruppen abbilden“. Falls dies nicht der Fall ist, muss hierfür eine Begründung erfolgen. Diese Forderung wird im Anhang I dahingehend spezifiziert, dass „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“ anzugeben ist.

I) Wie werden Frauen tatsächlich in klinischen Prüfungen berücksichtigt?

Seite 10/14

vfa-Auswertung der EU-Zulassungen

Bei der Auswertung der öffentlichen Bewertungsberichte (EPARs)² der EMA für die 56 im Jahr 2022 EU-weit zugelassenen Medikamente mit neuen Wirkstoffen ergibt sich folgendes Bild: Bei 36 Arzneimitteln lag der Anteil der Frauen in den Zulassungsstudien bei 30 bis 70 Prozent. Für zahlreiche Medikamente mit größerem bzw. geringerem Anteil an Frauen in Studien entspricht dieser in etwa dem Verhältnis der von der jeweiligen Krankheit betroffenen Männern und Frauen. Das ist der Fall bei drei Medikamenten gegen Migräne mit 84 und zweimal 86 Prozent Frauenanteil. Bei drei Medikamenten gegen Lupus nephritis, Neuromyelitis optica-Spektrum Erkrankungen und systemischen Lupus erythematosus entspricht der Frauenanteil in den klinischen Studien mit jeweils etwa 90 Prozent ebenfalls dem Verhältnis der Betroffenen. Bei einem Medikament gegen HIV-Infektionen liegt der Anteil von Frauen in den Studien mit 22 Prozent über dem Anteil der in Deutschland betroffenen Frauen. Bei einem Medikament gegen Blasenkrebs lag der Frauenanteil bei etwa 22,7 Prozent was näherungsweise der Erkrankungshäufigkeit zwischen Männern und Frauen entspricht.

Bei einem Medikament gegen die seltene Kälteagglutinin-Krankheit, von der etwas mehr Frauen als Männer betroffen sind, waren 72,7 Prozent der Studienteilnehmer:innen Frauen. Bei zwei Medikamenten gegen Wachstumshormonmangel variiert der Anteil der weiblichen Teilnehmerinnen mit 78,9 bzw. 28,1 Prozent stark. Für diese Art der Wachstumshormonersatztherapie ist jedoch bereits bekannt, dass die Wirkung im männlichen und weiblichen Körper ähnlich ist. Bei einem Medikament gegen chronische Nierenerkrankung bei Diabetes lag der Frauenanteil in den Hauptzulassungsstudien bei 29,8 Prozent, obwohl von der Erkrankung Männer und Frauen in etwa gleich häufig betroffen sind. Da dieses Medikament mit insgesamt gut 7.000 Patient:innen geprüft wurde, liegen aber trotzdem Daten von etwa 2.100 Frauen vor. Ein Medikament gegen Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV) ist mit 29,5 Prozent Frauen getestet worden.

Ein Medikament gegen Uterusmyome wurde naturgemäß ausschließlich mit Frauen geprüft, ebenso zwei Medikamente gegen Prostatakrebs nur mit Männern. Bei einem weiteren Medikament gegen Hämophilie A waren nur Jungen in die Studien eingeschlossen, da diese Erkrankung fast ausschließlich Jungen/Männer betrifft. Ein Medikament gegen Osteoporose ist ausschließlich mit

² EPARs sind auf der Website der EMA www.ema.europa.eu allgemein zugänglich.

Frauen geprüft worden, aber derzeit auch ausschließlich für Frauen zugelassen. Ein Medikament gegen Infektionen mit dem MPox ist aus ethischen Gründen nur mit Affen, nicht mit Menschen getestet worden. Ein Medikament gegen seltene Vergiftungssymptome aufgrund einer Krebsbehandlung ist überwiegend mit Männern geprüft worden, wobei der Anteil nicht konkret beziffert wurde.

Seite 11/14

Bei allen Arzneimitteln, die für beide Geschlechter zugelassen wurden, gab es in der Regel keine unterschiedlichen Dosierungen für Männer und Frauen. Entsprechende Auswertungen der Jahre davor haben vergleichbare Ergebnisse gezeigt.

FDA-Auswertung der Zulassungsstudien 2020

Eine Auswertung des Center for Drug Evaluation and Research (CDER) der FDA in Bezug auf die Verteilung der Patienten in den Zulassungsstudien der 2020 zugelassenen 53 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen ergab einen Gesamtfrauenanteil von 56 Prozent.

Für 31 Arzneimittel (58 %) lag der Frauenanteil zwischen 30 und 70 Prozent. Sieben Arzneimittel für frauen- bzw. mänderspezifische Krankheiten wurden naturgemäß nur mit dem jeweiligen Geschlecht erprobt. Für acht weitere Arzneimittel entsprach der Anteil der beteiligten Frauen und Männer in den Zulassungsstudien der Verteilung der Erkrankung zwischen den Geschlechtern. Bei den restlichen Arzneimitteln waren etwa gleich häufig mehr Männer oder mehr Frauen beteiligt als es der Verteilung der Erkrankung zwischen den Geschlechtern entspräche.

J) Welche Regelungen gibt es für präklinische Untersuchungen mit Zellen bzw. Tieren?

- Die OECD fordert für Langzeituntersuchungen zur Karzinogenität mindestens 50 Tiere beiderlei Geschlechts.
- Die ICH-Leitlinie zur Prüfung auf Genotoxizität (genetische Schäden) enthält Hinweise zur geschlechtsspezifischen in-vivo-Prüfung; diese waren ähnlich formuliert bereits in den seit 1996 geltenden Vorgängerversionen vorhanden.
- Die EMA-Leitlinien zur Prüfung auf Toxizität bezüglich Reproduktion und Fertilität verlangen Tests mit Tieren beiderlei Geschlechts.
- Die ICH-Leitlinie S9 on non-clinical evaluation for anticancer pharmaceuticals (nicht-klinische Prüfung von Krebsmitteln) fordert Tiere beiderlei Geschlechts.

- Die US NIH, die größte Förderorganisation, fordert seit 2014 bei von ihr geförderten Forschungsvorhaben die Verwendung von Zellen bzw. Tieren beiderlei Geschlechts.

Stand: Februar 2023

Quellen

Seite 13/14

- 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes und GCP-Verordnung
- Antwort der Bundesregierung "Umsetzung der in der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes enthaltenen Regelungen zur angemessenen Berücksichtigung von Frauen in klinischen Arzneimittelprüfungen"; Bundestagsdrucksache 16/6658 vom 09. Oktober 2007 – abrufbar auf den Seiten des Bundestages
- Antwort der Bundesregierung "Angemessene Berücksichtigung von Frauen bei klinischen Arzneimittelprüfungen"; Bundestagsdrucksache 17/6634 vom 20. Juli 2011 – abrufbar auf den Seiten des Deutschen Bundestages
- Are women appropriately represented and assessed in clinical trials submitted for marketing authorization? A review of the database of the European Medicines Agency von Müllner et al.; Int. Journal of Clin. Pharmacol. and Therapeutics No 9/2007
- Bericht zur gesundheitlichen Situation von Frauen in Deutschland, BM für Familie Senioren, Frauen und Jugend Schriftreihe 209; 2001
- BMBF Pressemitteilung 2011/29 „Geschlechterunterschiede in der Gesundheitsforschung abbauen“ vom 07.03.2011
- Diagnose der koronaren Herzkrankheit bei Frauen-Besonderheiten, Schwierigkeiten und risikostratifiziertes Vorgehen von A. Arbogast und U. Sechtem, Deutsche Medizinische Wochenschrift 2003; 128: 97-102
- Drug Trials Snapshots Report 2020 der FDA
<https://www.fda.gov/media/145718/download>
- Gender Mainstreaming – Frauen werden anders krank von E. Thesing-Bleck in PZ 1/2 2003, S. 21-27
- Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik von Arzneimitteln von P. A. Thürmann, Bundesgesundheitsblatt 5-2005, S. 536-540
- Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs, Federal Register 1993, 58 (139): 39406-16
- Guideline on the Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling (EMA/CHMP/203927/05)

- ICH Gender Considerations in the Conduct of Clinical Trials (EMA/CHMP/3926/2005-ICH)
- ICH Guideline S2 (R1) on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use
- OECD Guideline for the testing of chemicals (OECD-Guideline 451; 2009)
- Reflection Paper on Gender Differences in Cardiovascular Diseases (EMA/CHMP/EWP/498145/2006); 14.12.2006
- Schlagen Frauenherzen anders? von V. Regitz-Zagrosek und Ch. Espinola-Klein; Kardiologie up2date 2 2006, DOI 10.1055/s-2006-944799
- Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimittel nach § 35a SGB V, Anlage II zum 5. Kapitel – Modul 4: Medizinischer Nutzen und medizinische Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen
- 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; Amtsblatt L158 der Europäischen Union vom 27.5.2014, S. 1-76.
- Women and Trials: When is Gender a Consideration? Adequate female representation is mandatory, but gender differences should not be overestimated von Peter Kleist; 01. Juni 2005 <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/women-and-trials-when-gender-consideration>