

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 64DB01; Ausgabe 08 / 2024

Ziele des globalen Orbis-Projekts: das Einreichen relevanter Studienunterlagen zu vereinheitlichen und Zulassungsverfahren für neue Onkologika zu beschleunigen

Das „Oncology Center of Excellence“ (OCE) der „U.S. Food and Drug Administration“ (FDA) hat im September 2019 unter dem Namen Orbis ein Projekt initiiert, das regulatorische Entscheidungen im Zulassungsprozess neuer medikamentöser Krebstherapien vereinheitlichen und dadurch effizienter gestalten soll. Vorrangiges Ziel dieses Projekts war es, vielversprechende neue Arzneistoffe zur Behandlung ihrer Krebserkrankungen Patientinnen und Patienten rascher zur Verfügung zu stellen ^[1]. Im Rahmen dieses Projekts können Zulassungsgesuche für neue Arzneistoffe zur Behandlung von Krebserkrankungen sowie Indikationserweiterungen weltweit bei den jeweils zuständigen Arzneimittelzulassungsbehörden eingereicht und von diesen parallel geprüft werden.

Im Zeitraum 2019 bis 2023 waren zunächst neben den USA die Zulassungsbehörden von Kanada und Großbritannien an diesem wichtigen Projekt beteiligt; inzwischen sind es auch Australien, Singapur, Brasilien, Israel und die Schweiz ^[1]. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat die Koordination für die Auswahl der Gesuche auf Zulassung übernommen; deshalb wurden Erstanfragen zunächst auch an sie gerichtet. Pharmazeutische Unternehmer können im Rahmen von Orbis ihre Zulassungsgesuche nicht nur bei der FDA, sondern simultan bei weiteren teilnehmenden (internationalen) Zulassungsbehörden einreichen. Die entsprechenden Gesuche werden von den jeweiligen Zulassungsbehörden in Zusammenarbeit mit der FDA parallel geprüft, u.a. mit dem Ziel, eine Zulassung dadurch zu beschleunigen. Ziel von Orbis ist vor allem, Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen aus den teilnehmenden Ländern einen schnelleren Zugang zu neuartigen Therapien zu ermöglichen, indem die sog. „Submission Gap“ (zeitliche Lücke zwischen Antrag auf Zulassung und der Zulassung bei der jeweiligen Referenzbehörde, z.B. FDA oder Swissmedic) verkleinert wird und über Zulassungsanträge schneller, aber trotzdem unabhängig voneinander entschieden wird.

Bereits Anfang Mai 2021 berichtete die Arzneimittelzulassungsbehörde in Großbritannien („**M**edicines and **H**ealthcare products **R**egulatory **A**gency“ = MHRA; ^[2]) über die erste Zulassung eines Arzneistoffs im Rahmen des Orbis-Projekts. Diese betraf den Tyrosinkinase-Inhibitor Osimertinib ^[3], der – allerdings nur 15 Tage vor der regulären Zulassung in der EU durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) – für die adjuvante Behandlung des „Epidermal Growth Factor Receptor“ (EGFR)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen worden war ^[3].

Über die Ergebnisse der Aktivitäten im Rahmen von Orbis wurde inzwischen in verschiedenen Publikationen ausführlich berichtet, zuletzt im Juli 2024 in einer retrospektiven, vergleichenden

Analyse in Lancet Oncology^[4]. Ausgewertet wurden in dieser Analyse 81 (33%) der insgesamt 244 im Zeitraum vom 1.5.2019 bis zum 1.11.2023 von der FDA zugelassenen Arzneistoffe zur Behandlung von Krebserkrankungen^[4]. Weder der Zugewinn an Überlebenszeit (4,1 Monate durch Anwendung von Orbis gegenüber 2,7 Monaten nach anderen Zulassungsverfahren) noch die Dauer des progressionsfreien Überlebens (jeweils 2,6 Monate) unterschieden sich allerdings signifikant. Zudem verlängerte sich auch der Zeitraum zwischen Zulassung durch die jeweilig zuständigen Arzneimittelbehörden und die Empfehlung der für das „Health Technology Assessment“ (HTA) in Großbritannien zuständigen Behörde NICE („National Institute for Health and Care Excellence“) von 137 Tagen (Median in 2021) auf 302 Tage (Median in 2023). Die Autorinnen und Autoren dieser Auswertung weisen in ihrer Interpretation der Studienergebnisse zudem darauf hin, dass durch die Aktivitäten von Orbis das klinische Ansprechen der Krebserkrankungen nicht verbessert werden konnte, jedoch der Zugang der Patienten nach einer erfolgreichen HTA-Bewertung nicht verkürzt, sondern sogar eher verlängert wurde. Die wichtige Frage, ob eine Beteiligung an der Orbis-Initiative einen rascheren Zugang zu Krebsmedikamenten mit größerem sowie nachhaltigem klinischen Nutzen ermöglicht, konnte deshalb nicht belegt werden^[4].

Demgegenüber berichtete jedoch kürzlich das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic, das sich seit 2020 an diesem Projekt der FDA beteiligt, über einen „schnelleren Zugang zu vielversprechenden Krebsbehandlungen“ in der Schweiz^[5],^[6]. Aus Sicht von Swissmedic erhalten Patientinnen und Patienten somit durch ein koordiniertes Einreichen von Zulassungsgesuchen bei verschiedenen Arzneimittelbehörden mit paralleler, länderübergreifender Prüfung „rasch Zugang zu innovativen Krebstherapien“, da die „Submission Gap“ verringert und über Gesuche schneller – und trotzdem unabhängig – entschieden werden konnte. Diese sehr positive Einschätzung von Swissmedic beruht allerdings auf einem Vergleich von nur 41 außerhalb von Orbis bewerteten Zulassungsgesuchen von Onkologika mit 31 durch Orbis bewerteten Onkologika, die zwischen Januar 2020 und Dezember 2021 für neue Arzneistoffe oder Indikationserweiterungen bei Orbis eingereicht wurden^[6]. Dabei betrug die „Submission Gap“ zwischen dem Datum des Einreichens bei der Referenzbehörde FDA und dem Einreichen bei Swissmedic 33 Tage gegenüber 168 Tagen bei Arzneistoffen, die nicht im Orbis-Verfahren begutachtet wurden.

Identisch beurteilt wurden durch Orbis von Swissmedic und FDA 88% der neuen onkologischen Arzneistoffe gegenüber 82% der nicht durch Orbis bewerteten neuen Onkologika. Swissmedic interpretiert diese Ergebnisse dahingehend, dass „die Teilnahme an Orbis die Einreichungs- und Überprüfungszeiten zu Zulassungsgesuchen in der Onkologie bei Swissmedic signifikant verkürzt und die Übereinstimmung bei Zulassungsentscheidungen zwischen den beiden Arzneimittelbehörden (FDA und Swissmedic) erhöht hat“^[6]. Darüber hinaus waren bei Swissmedic die Zulassungsraten, unabhängig von der Beteiligung an Orbis, sehr ähnlich (77% bzw. 76%), und abweichende Entscheidungen wurden eher bei Indikationserweiterungen als bei neuen Arzneistoffen getroffen.

Ein kürzlich in Lancet Oncology publizierter Artikel über die Beteiligung von Swissmedic an Orbis im Zeitraum von 2020 bis 2022 analysierte vergleichend „Submission Gap“, Zeitdauer der Begutachtung und regulatorische Entscheidungen für 31 der im Rahmen von Orbis bzw. 41 der außerhalb von Orbis zugelassenen Arzneistoffe miteinander. Danach betrug die „Submission Gap“ 33 Tage für die Orbis-

Zulassungen versus 168 Tage für die nicht im Rahmen von Orbis erfolgten Zulassungen ($p < 0,0001$). Die mediane Zeit der Begutachtung durch Swissmedic betrug 235 Tage für Orbis gegenüber 314 Tage für die außerhalb von Orbis bewerteten Arzneistoffe. Die Rate der übereinstimmenden Einschätzungen von Arzneistoffen bei der Zulassung unterschied sich auch in dieser Analyse nicht wesentlich zwischen Swissmedic und Orbis: 81% bei den durch Orbis bewerteten Arzneistoffen gegenüber 76% für nicht durch Orbis bewertete Arzneistoffe. Die Autorinnen und Autoren interpretieren diese Ergebnisse dahingehend, dass durch Orbis ein rascherer Zugang zu neuen Onkologika ermöglicht wird, im Mittel um knapp 3 Monate. Unerwähnt bleibt allerdings in diesem Zusammenhang, dass in einer 2024 im BMJ publizierten Auswertung des Zusatznutzens von 131 Onkologika, die für insgesamt 166 Indikationsgebiete im Zeitraum von 1995-2020 von der EMA zugelassen wurden, insgesamt 458 Bewertungen ein negatives Ergebnis oder nicht quantifizierbares Ergebnis hatten, insbesondere nach beschleunigten Zulassungsverfahren („accelerated approvals“) oder bedingten Zulassungen („conditional marketing authorisations“; ^[7]). Dies stimmt auch mit den frühen Nutzenbewertungen von Krebsmedikamenten durch den Gemeinsamen Bundesausschuss überein, die bei mehr als der Hälfte der in Deutschland neu zugelassenen Krebsmedikamente derzeit keinen gesicherten Zusatznutzen gegenüber den bereits auf dem Markt befindlichen Arzneistoffen ergeben. Dennoch steigt weiterhin der Nettoumsatz für Onkologika seit Jahren deutlich, und Onkologika stehen auch im Jahr 2023 mit einem Nettoumsatz von 10.257,1 Mio € deutlich an der Spitze der umsatzstärksten Arzneimittelgruppen in Deutschland ^[8].

Literatur

1. Project Orbis: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-orbis> (Stand: 8.2.2024). ([Link zur Quelle](#))
2. Lythgoe, M.P., et al.: Lancet Oncol. 2023, 24, E150. ([Link zur Quelle](#))
3. Lythgoe, M.P., und Sullivan, R.: Lancet Oncol. 2022, 23, 978. ([Link zur Quelle](#))
4. Jenei, K., et al.: Lancet Oncol. 2024, 25, 979. ([Link zur Quelle](#))
5. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/news/mitteilungen/swissmedic-beteiligt-permanent-projekt-orbis.html>. ([Link zur Quelle](#))
6. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/news/mitteilungen/project-orbis-schnellerer-zugang-krebsbehandlungen.html> ([Link zur Quelle](#))
7. Brinkhuis, F., et al.: BMJ 2024, 384, e077391 ([Link zur Quelle](#))
8. Der GKV-Arzneimittelmarkt: Klassifikation, Methodik und Ergebnisse 2023. ([Link zur Quelle](#))