



## **(21470) EXKIVITY, Takeda Pharma AG**

### **Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. März 2023**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

EXKIVITY wurde von Swissmedic im Rahmen von Projekt Orbis per 01. Juni 2022 befristet für 2 Jahre mit folgender Indikation zugelassen:

*„EXKIVITY ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Exon-20-Insertionsmutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), bei denen die Krankheit während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie fortgeschritten ist.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren, weswegen allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung mit einem Anwachsen der Fallzahlen um ca. ¼ gerechnet wird. Wegen der vergleichsweise schlechten Prognose ist die Prävalenz in der deutschen Bevölkerung trotz der hohen Inzidenz gering. Lungenkarzinome werden in Therapie-orientierten Leitlinien in klein- und nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC, ca. 80% aller Lungenkarzinome) unterteilt. Die NSCLC werden weiter nach histologischen, genetischen und immunhistochemischen Parameter differenziert und nach IASLC/UICC8 Stadien eingeteilt.<sup>1</sup>

Therapieoptionen des NSCLC sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die große Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immun-checkpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert. Weiterhin stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren, lokale Therapie und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung.<sup>1</sup> Trotz dieser Fortschritte ist die 5-Jahres Überlebensrate unter 10%.

Die häufigsten therapielevanten Mutationen beim NSCLC (10-15% der Adenokarzinome) betreffen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR). EGFR-Mutationen sind heterogen, wobei Exon-19-deletionen (Exon-19-del) und die Mutation L858R in 80-85% der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen auftreten. Die EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen (Exon-20-ins) als sog. uncommon mutation III (UCIII) wird bei 10-12% der Patienten mit EGFR-Mutationen identifiziert.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Onkopedia, Juli 2021

### **Wirkmechanismus (nach Fachinformation)**

Mobocertinib ist ein Kinaseinhibitor des EGFR, der EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen selektiv inhibiert und irreversibel an diese bindet, und zwar in niedrigeren Konzentrationen als beim Wildtyp- (WT-) EGFR. Zwei pharmakologisch aktive Metaboliten, AP32960 und AP32914, deren inhibitorisches Profil dem von Mobocertinib gleicht, wurden nach oraler Gabe von Mobocertinib im Plasma identifiziert.

### **Standard of Care<sup>1</sup>**

Die Behandlung richtet sich nach dem Alter der Patienten, Performance Status, Tumorphistologie und molekularem Profil. Nach Ausschliessung von allen Patienten mit onkogenen Treiber, die von einer gezielten Therapie profitieren können, besteht die Erstlinienbehandlung des mNSCLC mit hoher PD-L1-Expression (>50%) aus einer immunonkologischen (IO) Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI, anti-PD1 oder anti-PDL1; Tecentriq, Keytruda, etc.). Bei mNSCLC ohne oder mit geringer PD1-Expression erfolgt die Erstlinienbehandlung als Kombinationsbehandlung, üblicherweise IO mit Chemotherapien. Wenn für Patienten eine IO nicht empfohlen wird, besteht die Erstlinienbehandlung aus Chemotherapien.

Bei Patienten mit zielgerichteten Mutationen wie EGFR, ALK, ROS und BRAF besteht die Erstlinienbehandlung aus dem jeweiligen Kinase-Inhibitor. Für jede Art von Veränderungen kann der jeweilige Inhibitor sukzessive verwendet werden, bis ein Nutzen nicht mehr ersichtlich ist.

Die zielgerichteten EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in der Erstlinientherapie haben bei den häufigsten Mutationen (L858R-Mutationen und Exon19del) zu einer signifikanten Verbesserung der Ansprechraten, des PFS und des OS geführt. In der Patientenpopulation mit einer Exon20ins-Mutation liegt die Ansprechrate auf TKI der 1. (Erlotinib, Gefitinib) und 2. Generation (Afatinib, Dacomitinib) aufgrund der veränderten Proteinstruktur des EGFRs und daraus resultierender geringer Affinität unter 15%.

Die EGFR-A763\_Y764insFQEA Mutation (5-6% der Exon 20 Insertionen) zeigt hingegen ein vergleichbares klinisches Ansprechen wie die klassischen TKI-sensitiven Mutationen.

Die Standard-Erstlinientherapie für Patienten mit NSCLC mit EGFR Exon20ins ist analog der NSCLC-Fälle ohne Treibermutation eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, mit einer Ansprechrate von etwa 23-29% und einem medianen PFS von 3.4-6.9 Monaten. Die NCCN-Guidelines empfehlen Mobocertinib oder Amivantamab als Optionen für eine Folgetherapie.<sup>2</sup> Amivantamab wurde von Swissmedic in dieser Indikation zugelassen.

### **Studienlage**

Pivotal Phase I/II Studie (NCT02716116): Evaluation der Sicherheit, Pharmakokinetik und anti-Tumor Aktivität von Mobocertinib (TAK-788) in mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelten NSCLC-Patienten (PPP) und bei anderen soliden Tumoren mit EGFR- oder HER2-Mutationen. Das Studiendesign besteht aus drei Teilen (1. Dosis-Eskalationskohorte, 2. Dosis-Erweiterungskohorte und 3. die EXCLAIM-Erweiterungskohorte). Der Studienstart war im Juni 2016 und der Abschluss ist voraussichtlich im Frühjahr 2023.

Die Studie NCT04535557 läuft seit Ende 2020 als expanded access program bei PPP mit EGFR-Exon20ins NSCLC.

Am 10. Januar 2020 wurde die Phase III Studie (NCT04129502, EXCLAIM-2) initiiert, in welcher bei mNSCLC-Patienten Mobocertinib als Erstlinien-Therapie gegenüber einer platin-basierten Chemotherapie untersucht wird. Die Studie wird voraussichtlich Anfang 2026 abgeschlossen.

---

<sup>2</sup> NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022

**Studie 1 - Zhou, C., et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion–Positive Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer. A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncology 2021, 7(12), e214761**

Design: Multizentrische, einarmige, unverblindete Phase I/II Studie mit 3 Teilen:

Dosis-Eskalationskohorte, Dosis-Erweiterungskohorte und EXCLAIM-Erweiterungskohorte.

Der Data Cut-Off der publizierten Studie war im November 2020. Die Evaluation durch Swissmedic basierte zusätzlich auf Ergebnissen mit einem späteren Cut-Off (Zeitpunkt nicht angegeben). Die aktualisierten Daten sind, sofern unterschiedlich, im Folgenden in **blauer Schrift** dargestellt.

Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 Jahre
- Histologisch oder zytologisch bestätigte, lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC (Stadium IIIB oder IV)
- durch einen lokalen Test dokumentierte EGFR-Exon-20-Insertionsmutation
- adäquate Nieren-, Leber- und Knochenmarksfunktion
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance Status von 0 oder 1
- normales QT-Intervall

Ausschlusskriterien

- Aktive Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS)
- Rückenmarkskompression, leptomeningeale Erkrankung
- Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD), Strahlenpneumonitis unter Kortikosteroidtherapie oder arzneimittelbedingte Pneumonitis
- Small-molecule Krebstherapie oder Radiotherapie innerhalb 14 Tage der ersten Mobocertinib-Gabe (Ausnahme: reversible EGFR TKIs (Erlotinib, Gefitinib), welche bis zu 7 Tage vorher erlaubt waren)
- Antineoplastische monoklonale Antikörper-Therapie und Anwendung eines moderaten oder starken CYP3A-Inhibitors innerhalb von 28 Tagen
- Klinisch relevante, unkontrollierte oder aktive kardiovaskuläre Erkrankung
- Verlängertes QTc-Intervall oder Anwendung von Arzneimitteln assoziiert mit einer Torsade-de-pointes
- Vorherige Therapie mit EGFR TKI bei dessen Unverträglichkeit oder Progression der Erkrankung trotz Behandlung

Population

Es wurden 2 primäre Analysepopulationen definiert. Die platin-vorbehandelte Patienten-Kohorte (PPP, n=114) und die EXCLAIM-Kohorte (n=96). Die PPP Kohorte erhielt Mobocertinib in der Dosis-Eskalationskohorte (n=6), Dosis-Erweiterungskohorte (n=22) und EXCLAIM-Erweiterungskohorte (n=86). Die EXCLAIM-Kohorte (n=96) umfasste noch 10 zusätzliche Patienten ohne platin-basierter Vorbehandlung.

*Tabelle 1: Studienpopulationscharakteristik*

Table 1. Patient Demographic and Baseline Characteristics <sup>a</sup>			ECOG performance status		
Characteristic	No. (%)	PPP cohort (n = 114)	EXCLAIM cohort (n = 96)	0	1
Age, median (range), y	60 (27-84)	59 (27-80)		29 (25)	28 (29)
Sex				85 (75)	68 (71)
Female	75 (66)	62 (65)			
Male	39 (34)	34 (35)			
Race					
Asian	68 (60)	66 (69)			
Black or African American	3 (3)	2 (2)			
White	42 (37)	28 (29)			
Not reported	1 (1)	0			
Ethnicity					
Hispanic or Latino	113 (99)	95 (99)			
Not Hispanic or Latino	1 (1)	1 (1)			
Histologic type					
Adenocarcinoma	112 (98)	95 (99)			
Squamous	1 (1)	1 (1)			
Large cell	1 (1)	0			
				81 (71)	70 (73)
History of smoking				31 (27)	24 (25)
Never				2 (2)	2 (2)
Former					
Current					
No. of prior systemic anticancer regimens					
1				47 (41)	49 (51)
2				36 (32)	30 (31)
≥3				31 (27)	17 (18)
Prior systemic anticancer therapy <sup>b</sup>				114 (100)	90 (94)
Platinum-based chemotherapy				114 (100)	86 (90)
Immunotherapy				49 (43)	33 (34)
EGFR TKI				29 (25)	30 (31)
Baseline brain metastases				40 (35)	33 (34)

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, epidermal growth factor receptor; PPP, platinum-pretreated patients; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

<sup>a</sup> Percentages may not add up to 100% because of rounding.

<sup>b</sup> Patients could have been counted in more than 1 category.

Bei Behandlungsbeginn hatten 113 (99 %) der Patienten eine metastasierte Erkrankung (inklusive 35 % mit Hirnmetastasen) und 1 (0,9 %) Patient eine lokal fortgeschrittene Erkrankung; 43 % der Patienten hatten vorher eine Immuntherapie und 22 % einen EGFR-TKI erhalten.

### Intervention

Behandlung mit Mobocertinib 160mg 1x täglich.

Patienten führten die Behandlung fort bis:

- die Progression der Krankheit alternative Behandlungen verlangte,
- untolerierbare Unverträglichkeiten (nach Beurteilung des Studienarztes) zum Abbruch führten
- andere Protokoll-spezifizierte Abbruchkriterien eintraten

### Endpunkt ORR

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die aufgrund von CT Scans oder Kontrast-MRI von einem unabhängigen Überprüfungsgremium (IRC) bestätigte Ansprechrate (ORR). Die Evaluierung basierte auf den Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1). Ein Ansprechen wurde bei einer Persistenz von min. 4 Wochen bestätigt.

Die Evaluierung der Ansprechrate durch den Prüfarzt wurde als sekundärer Endpunkt ausgewertet.

Tabelle 2: Ansprechrate ORR	PPP Kohorte		EXCLAIM Kohorte	
	IRC-Beurteilung	Beurteilung durch Prüfarzt	IRC-Beurteilung	Beurteilung durch Prüfarzt
<b>Ansprechrate (95% KI) [%]</b>	28 (20-37)	35 (26-45)	25 (17-35)	32 (23-43)
<b>Vollständiges Ansprechen [%]</b>	0.9	0.9	0	0.9
<b>Partielles Ansprechen [%]</b>	27	34	25	31

### Relevante Sekundäre Endpunkte

Die mediane Zeit bis zum IRC bestätigten Ansprechen auf die Therapie war 1.9 (95% KI 1.8-3.6) Monate mit einer medianen Ansprechdauer (DOR) von **15.8 Monaten**. DOR wurde gemessen vom Zeitpunkt der ersten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zur ersten objektiven Dokumentation einer Krankheitsprogression. Die Krankheit progressierte im Median nach 7.3 Monaten (PFS) mit einem Gesamtüberleben von **20.2 Monaten (OS)**.

Tabelle 3: Ansprechdauer DOR (Kaplan-Meier-Schätzung nur bei bestätigten Respondern)	PPP Kohorte		EXCLAIM Kohorte	
	IRC-Beurteilung	Beurteilung durch Prüfarzt	IRC-Beurteilung	Beurteilung durch Prüfarzt
<b>Median (95% KI) [Monate]</b>	15.8 (7.4-19.4)	13.9 (5.6-19.4)	11.2 (5.6-NE)	11.2 (7.0-NE)
<b>DOR ≥ 6 Monate [%]</b>	74	66	NA	NA
<b>DOR ≥ 12 Monate [%]</b>	56	53	NA	NA

Tabelle 4: PFS und OS Kaplan-Meier-Schätzung	PPP Kohorte		EXCLAIM Kohorte	
	IRC-Beurteilung	Beurteilung durch Prüfarzt	IRC-Beurteilung	Beurteilung durch Prüfarzt
<b>PFS</b>				
<b>Patienten mit Ereignis [%]</b>	67	69	NA	NA
<b>Median (95% KI) [Monate]</b>	7.3 (5.5-9.2)	7.3 (5.6-8.8)	7.3 (5.5-9.1)	7.3 (5.6-9.1)
<b>OS</b>				
<b>Patienten mit Ereignis [%]</b>	58	NE	NE	NE
<b>Median (95% KI) [Monate]</b>	20.2 (14.9-25.3)	NE	NE	NE

## Sicherheit / Verträglichkeit

Gemäss Fachinformation, basierend auf 290 Patienten unter 1x täglicher Mobocertinib-Behandlung:

Tabelle 5: Nebenwirkungen

<b>Häufigste Nebenwirkungen (≥ 25%) [%]</b>			
Diarrhoe	94	Erbrechen	37
Hautausschlag	80	Paronychie	36
Anämie	69	Trockene Haut	32
Kreatinin im Blut erhöht	57	Fatigue	31
Lymphozyten vermindert	51	Hypomagnesiämie	31
Übelkeit	49	Hypokaliämie	30
Stomatitis	47	Thrombozytenzahl vermindert	29
Amylase erhöht	42	Alaninaminotransferase erhöht	28
Appetit vermindert	37	Aspartataminotransferase erhöht	28
Lipasen erhöht	37	Hyponatriämie	28
<b>Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥2%, aufgetreten bei 21% der behandelten Patienten)</b>			
Diarrhoe	4.8	Herzinsuffizienz	2.1
Erbrechen	4.5	Dehydrierung	2.1
Akute Nierenschädigung	3.8	ILD	2.1
Appetit vermindert	2.4	Übelkeit	2.1
<b>UAW, welche zum Aussetzen der Einnahme von EXKIVITY führten (&gt;5%, aufgetreten bei 57% der behandelten Patienten)</b>			
Diarrhoe	26	Erbrechen	8
Übelkeit	13	Stomatitis	6
Hautausschlag	11	Verminderter Appetit	6
<b>UAW, welche zu einer Dosisreduktion führten (&gt;5%, aufgetreten bei 33% der behandelten Patienten)</b>			
Diarrhoe	15	Übelkeit	6
Hautausschlag	7		
<b>UAW, welche zu einem permanenten Absetzen führten (≥2%, aufgetreten bei 12% der behandelten Patienten)</b>			
Diarrhoe	3.4	ILD	2.8
<b>Bei 3 (1,0 %) bzw. 2 (0,7 %) Patienten traten tödliche Fälle von Interstitiellen Lungenerkrankung und Herzinsuffizienz auf.</b>			

### Diarrhoe

In klinischen Studien kam es bei 73 % (213/290) der Patienten zu Diarrhoe vom Grad 1 oder 2. Bei 20 % (59/290) der Patienten trat eine Diarrhoe vom Grad 3 auf und bei 1 Patienten (0,3 %) trat eine Diarrhoe vom Grad 4 auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Diarrhoe lag bei 5,0 Tage und die mediane Zeit zur Besserung betrug 3,0 Tage. Die Inzidenz von Diarrhoe vom Grad 3 oder 4 war bei Patienten ≥ 65 Jahren (26 % [30/114]) höher als bei jüngeren Patienten (17 % [30/176]).

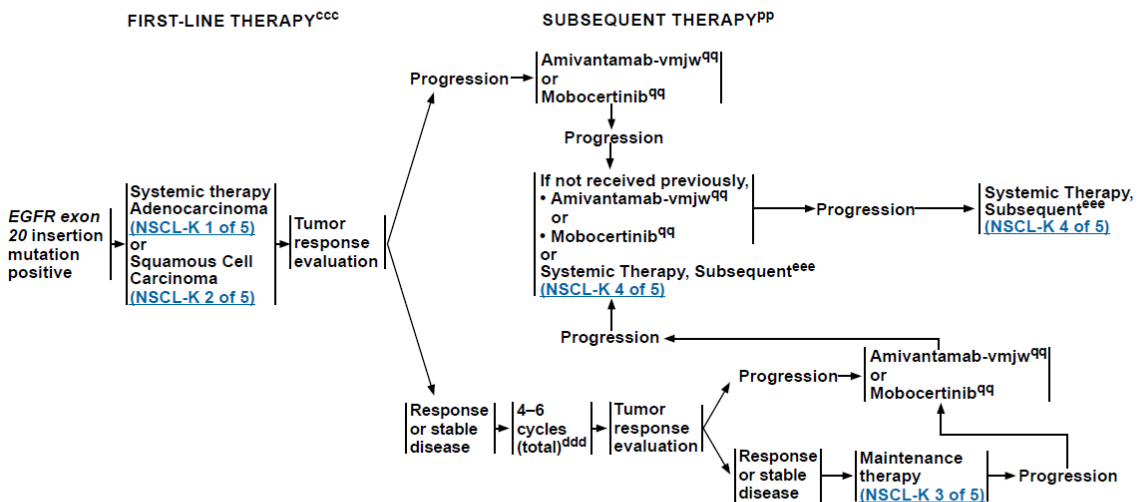
In der Fachinformation wurden zusätzlich die ILD/Pneumonitis (4.5% der behandelten Patienten, tödlich bei 3 Patienten), Herzinsuffizienz (3.4%, tödlich bei 2 Patienten) sowie eine Verlängerung des QTc-Intervalls (12%) erwähnt.

### **Medizinische Leitlinie**

NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2022

In den Guidelines wird EXKIVITY (Mobocertinib) als Zweitlinientherapie des Exon20-ins EGFRm NSCLC aufgeführt:

EGFR EXON 20 INSERTION MUTATION POSITIVE<sup>mm</sup>



<sup>mm</sup> Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-H).

<sup>pp</sup> Targeted Therapy or Immunotherapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-J).

<sup>qq</sup> For performance status 0-4.

<sup>ccc</sup> Monitoring During Initial Therapy: Response assessment after 2 cycles, then every 2-4 cycles with CT of known or high-risk sites of disease with or without contrast or when clinically indicated. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.

<sup>ddd</sup> In general, 4 cycles of initial systemic therapy (ie, with carboplatin or cisplatin) are administered prior to maintenance therapy. However, if patient is tolerating therapy well, consideration can be given to continue to 6 cycles.

<sup>eee</sup> Monitoring During Subsequent Therapy or Maintenance Therapy: Response assessment with CT of known or high-risk sites of disease with or without contrast every 6-12 weeks. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines: Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, D. Planchard et al. Version Sept 2020

Diese Leitlinie führt keine spezifische Therapieoption des Exon20-ins EGFRm NSCLC auf. Bei Patienten ohne Treibermutationen werden als Zweitlinientherapie Immuntherapien (Pembrolizumab, Nivolumab oder Atezolizumab) empfohlen. Alternativ können weitere Kombinationen von Chemotherapien eingesetzt werden.

Onkopedia Leitlinie zum Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig, Juli 2021

Für die EFGR-Exon20ins Mutation sieht Onkopedia eine Behandlung nach einem Algorithmus für die nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien vor.

„Diese Gruppe wurde früher als „TKI-resistent“ bezeichnet, was sich aber nur auf die ersten, hier eingesetzten TKI bezog. Exon 20 Insertionen werden bei bis zu 12% aller Patient\*innen mit EGFR-Mutationen gefunden. Das Kollektiv ist heterogen, bisher wurden über 60 verschiedene Mutationen nachgewiesen, bei einigen handelt es sich um interne Duplikationen. Die Mutation EGFR-A763\_Y764insFQEA kommt mit einer Frequenz 5-6% der Exon 20 Insertions Mutationen vor und zeigt ein vergleichbares klinisches Ansprechen wie die klassischen TKI-sensitiven Mutationen. Die Ansprechraten auf TKI der ersten und zweiten Generation liegen in der Gesamtgruppe unter 15%, das mittlere progressionsfreie Überleben beträgt 2-3 Monate. Bei Patient\*innen mit Exon 20-Insertionen außer der EGFR-A763\_Y764insFQEA Mutation ist die initiale Gabe von EGFR-TKI nicht indiziert, spezifische Inhibitoren befinden sich in der klinischen Prüfung. Wenn ein Studieneinschluss nicht möglich ist, wird eine systemische Therapie wie bei Wildtyp-Patient\*innen empfohlen [...]. Einige Subtypen sprechen möglicherweise auf neue TKI wie Mobocertinib oder auf EGFR-Antikörper wie Amivantamab an.“

S3-Leitlinie Lungenkarzinom (Konsultationsfassung Mai 2022)

„Konsensbasierte Empfehlung (100%): Bei Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/22) ist Amivantamab.“

Bei Exon 20 Insertionen sind die Erst- und Zweit-Generations-TKI unwirksam und sollten nicht eingesetzt werden (ORR (8,7%), PFS (2,7 Monate), OS 9,2 Monate). Eine Ausnahme können Patienten darstellen mit einer EGFR A763\_Y764insFQEA Insertion. Patienten mit EGFR Exon 20 Insertionen sollten in der ersten Therapielinie wie EGFR-WT-Patienten behandelt werden, wobei bei auch bei einer hohen PD-L1 Expression die Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint Inhibitor nicht belegt ist. Mit dem bispezifischen Antikörper Amivantamab konnten nach Versagen mindestens einer platinhaltigen Vortherapie ein Ansprechen in 40% mit einer medianen Ansprechdauer von 11,1 Monaten, ein medianes progressionsfreies Überleben von 8,3 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 22,8 Monaten erreicht werden. Weitere Exon20-spezifische Substanzen, die auch bei EGFR Exon 20 ins zu einer wirksamen Inaktivierung des mutierten EGFR führen, werden derzeit in Studien überprüft.

Eine Wirksamkeit hatte auch die Behandlung mit mit Osimertinib in der doppelten Dosis von 160 mg täglich in einer Phase 2 Studie mit einer Ansprechrate von 25% und einem medianen PFS von 9.7 Monaten gezeigt. “

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien für die verschiedenen Therapien vor. Eine Therapie mit ICI (als Mono- oder Kombinationstherapie) zeigte in der Literatur eine schlechte Wirkung bei Exon-20-Insertionen.<sup>3</sup> Die laufende Phase III Studie wird Daten zur Vergleichbarkeit mit Platin-basierter Chemotherapie liefern.

Die Zulassungsinhaberin verweist für einen indirekten Vergleich auf 2 Analysen von Real-World-Daten (RWD) aus Registern und einen Vergleich mit Amivantamab per MAIC-Analyse. Die Patienten aus den RWD-Gruppen oder Amivantamab-Zulassungsstudie wurden nach ihren Baseline-Charakteristika und Anzahl gewichtet, um eine gemäss den Ausgangsvariablen vergleichbare Studienpopulation zur Exkivity-Gruppe (PPP-Kohorte) zu generieren und zu analysieren (Tabelle 6 und Tabelle 7).

Die Vergleiche weisen auf eine höhere Wirksamkeit von Mobocertinib gegenüber dem Standard of Care (SoC, Therapien wie IO, Klassische EGFR-TKI etc.) hin. Die Wirksamkeit von Amivantamab scheint vergleichbar zu sein.

Tabelle 6: Indirekter Wirksamkeitsvergleich der Therapien der Exon20ins NSCLC gegen Standard of Care (SoC); Resultate aus der Flatiron Data (USA, Table 1211P, n=50)<sup>4</sup> und der German Chart Review (DE, Table 153P, n=43). DCR: Disease Control Rate, HR: Hazard Ratio<sup>5</sup>

Table: 1211P			
	Mobocertinib (n=114) <sup>a</sup>	RWD Post-platinum ≥2L <sup>b</sup>	
		Unweighted (n=50)	Weighted (n=109)
cORR % (95% CI)	35 (26, 45)	14 (6, 27)	12 (6, 18)
Rate difference % (95% CI)		21 (8, 34)	23 (12, 34)
Odds ratio (95% CI) <sup>c</sup>		3.32 (1.68, 6.58)	3.75 (2.05, 6.89)
P-value		0.0006	<0.001
Median PFS, mo (95% CI)	7.3 (5.6, 8.8)	3.3 (2.3, 5.9)	3.3 (2.2, 7.3)
HR (95% CI) <sup>d</sup>		0.57 (0.36, 0.89)	0.57 (0.36, 0.90)
P-value		0.0149	0.0153
Median OS, mo (95% CI)	24.0 (14.6, 28.8)	11.5 (7.9, 16.6)	12.4 (7.1, 16.6)
HR (95% CI) <sup>d</sup>		0.54 (0.34, 0.84)	0.53 (0.33, 0.83)
P-value		0.0068	0.0056

<sup>a</sup>cORR and PFS: per investigator using RECIST 1.1 <sup>b</sup>cORR: confirmed real-world response by radiologic imaging <sup>c</sup>Logistic model <sup>d</sup>Cox model CI, confidence interval; HR, hazard ratio

Table 153P

line	ORR % (n)		cORR % (n)		DCR % (n)		PFS *		OS *
	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	1 <sup>st</sup> & 2 <sup>nd</sup> from start later of 1 <sup>st</sup>		
all patients	16 (104)	7 (57)	13 (103)	5 (57)	77 (104)	51 (57)	6.3 (4.7-8.0)	3.0 (2.1-4.0)	17.8 (13.9-21.7)
by treatment									
CHT	25 (53)	17 (24)	19 (52)	13 (24)	87 (53)	71 (24)	7.8 (6.2-9.5)	4.1 (3.2-5.0)	18.4 (15.2-21.5)
CHT/IO	25 (16)	0 (4)	19 (16)	0 (4)	75 (16)	75 (4)	5.6 (2.9-8.2)	6.3 (1.9-10.6)	n.r.
IO	0 (7)	0 (10)	0 (7)	0 (10)	43 (7)	30 (10)	4.2 (0-10.1)	2.1 (1.3-2.9)	24.7 (7.2-42.2)
EGFR TKI	0 (28)	0 (19)	0 (28)	0 (19)	68 (28)	32 (19)	3.8 (1.9-5.8)	3.0 (1.8-4.3)	12.6 (6.7-18.5)
post-platinum	-	2 (43)	-	0 (43)	-	51 (43)	-	3.0 (2.5-3.6)	18.8 (16.3-21.2)

n.r.: not reached; abbreviations defined in text \* months (95% confidence interval).

<sup>3</sup> Hou et al., 2022, EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small-cell lung cancer: current status and perspectives

<sup>4</sup>Ou et al., 2021 Indirect comparison of Mobocertinib and standard of care in platinum-pretreated patients with NSCLC with EGFR exon 20 insertion

<sup>5</sup> Christopoulos et al., Real-world study of NSCLC with EGFR exon 20 insertions

**Tabelle 7:** Indirekter Wirksamkeitsvergleich von Mobocertinib gegen Amivantamab<sup>6</sup>

Outcome (95% CI)	Mobocertinib (N=114)		Amivantamab (n=81)
	Unweighted	Weighted (ESS=61)	
OS: median (months)	24.0 (14.6, 28.8)	24.8 (14.6, NE)	22.8 (14.6, NE) <sup>a</sup>
PFS (IRC): median (months)	7.3 (5.5, 9.2)	7.4 (5.5, 14.6)	8.3 (6.5, 10.9) <sup>a</sup>
DoR (IRC): median (months) <sup>b</sup>	17.5 (7.4, 20.3)	17.5 (8.3, 20.3)	11.1 (6.9, NE) <sup>a</sup>
DoR (INV): median (months) <sup>b</sup>	11.2 (5.6, NE)	14.2 (7.0, NE)	11.1 (6.5, 13.1) <sup>c</sup>
cORR (IRC), %	28.1 (20.1, 37.3) <sup>d</sup>	29.5 (18.9, 42.8) <sup>e</sup>	39.5 (28.8, 51.0) <sup>c,d</sup>
cORR (INV), %	35.1 (26.4, 44.6) <sup>d</sup>	35.5 (24.0, 48.9) <sup>e</sup>	35.8 (25.4, 47.2) <sup>c,d</sup>

Abbreviations: CI, confidence interval; cORR, confirmed overall response rate; DoR, duration of response; ESS, effective sample size; INV, investigator-assessed; IRC, independent review committee; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; NE, not estimable; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

<sup>a</sup> Estimates reported in Park et al. 2021.<sup>9</sup>

<sup>b</sup> DoR was estimated in the subset of responders from each trial.

<sup>c</sup> Estimated using reconstructed patient-level data from swimmer plots and tables for amivantamab.

<sup>d</sup> 95% CI obtained using Clopper-Pearson intervals.

<sup>e</sup> 95% CI obtained through normal approximation.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Bei den Exon20-ins EGFR mNSCLC Patienten handelt es sich um eine kleine Population, die bisher schlecht in Studien untersucht wurde. Mit Mobocertinib steht ein zielgerichteter Wirkstoff zur Verfügung. In einer offenen, multizentrischen Phase-1/2 Single-Arm Studie konnte an 114 Patienten eine ORR von 28% gezeigt werden und indirekte Vergleiche weisen auf eine gleich gute bis ev. bessere Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit hin. Aufgrund der einarmigen Phase I/II Studie und der befristeten Zulassung durch Swissmedic und den zu erwartenden Resultaten weiterer Studien kann die Wirksamkeit befristet als erfüllt erachtet werden.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

EXKIVITY steht in einer Packungsgrösse von 112 Hartkapseln à 40mg zur Verfügung. Die empfohlene Dosierung ist 160mg / T (= 4 Hartkapseln) als Dauertherapie. 1 Packung reicht somit für 28 Tage.

Gemäss Fachinformation können je nach UAW Dosisreduktionen auf 120mg oder 80mg / T vorgenommen werden.

#### Therapievoraussetzungen

Das molekulare Profil des mNSCLC muss für die Therapie mit Mobocertinib bestimmt werden. Dies wird laut einer von der Zulassungsinhaberin konsultierten Experten des Onkologischen Instituts der italienischen Schweiz (IOSI) bereits heute routinemässig (>90%) bei allen neu diagnostizierten Lungenkarzinomen per next generation sequencing (NGS) durchgeführt.

#### Beurteilung durch Zulassungsbehörden

##### Swissmedic

*„Aufgrund einer zum Zeitpunkt der Begutachtung des Zulassungsgesuches unvollständigen klinischen Datenlage, wird das Arzneimittel EXKIVITY befristet zugelassen (Art. 9a Heilmittelgesetz). Die befristete Zulassung ist zwingend an die zeitgerechte Erfüllung von Auflagen gebunden. Nach deren Erfüllung kann die befristete Zulassung in eine ordentliche Zulassung überführt werden.“*

Unter Aspekte Clinical Assessment:

*„In unserer abschliessenden Begutachtung eingereichter Dokumente und Stellungnahmen gibt es aus klinischer Sicht keine Bedenken zum eingereichten Gesuch.“*

<sup>6</sup> Ou et al., 2022 Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Mobocertinib vs Amivantamab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with EGFR Exon 20 Insertions (ex20ins).



Für die Überführung in eine reguläre Zulassung verlangt Swissmedic u.A. die Resultate der EXCLAIM-2 Phase III Studie.

#### EMA

Eine Beurteilung wurde noch nicht veröffentlicht. Gemäss Informationen der Zulassungsinhaberin wurde der Antrag an die EMA zurückgezogen.

#### FDA NDA 215,310, 15. September 2021

In den Conclusions on the Substantial Evidence of Effectiveness schreibt die FDA:

*„The submitted evidence meets the statutory evidentiary standard for accelerated approval. An ORR of sufficient magnitude and duration is an endpoint reasonably likely to predict clinical benefit in patients with NSCLC, and this endpoint has supported the accelerated approvals of multiple other targeted therapies for patients with NSCLC harboring oncogenic driver mutations (Blumenthal 2015). The lower bound of the 95% confidence interval around the point estimate for ORR observed in the primary efficacy population from Study 101 overlaps with the point estimate for ORR observed with FDA-approved available therapies for this refractory population, irrespective of mutation status, (e.g., 5-23% with docetaxel, docetaxel in combination with ramucirumab). However, mobocertinib’s improved median DOR over available single agent chemotherapies (17.5 months vs. approximately 6 months) coupled with ease of administration (once daily oral administration) and differing safety profile, with risk mitigation procedures as described in product labeling are implemented, provides a meaningful advantage over available therapies.*

*This is the first approval of an oral targeted therapy for patients with EGFR exon 20 insertion mutation-positive NSCLC and when considered in the context of the route of administration, and its safety profile, the ORR and durable responses observed with mobocertinib are reasonably likely to predict clinical benefit and provide a meaningful advantage over available treatments for this disease. “*

Unter Summary and Conclusions weist die FDA darauf hin, dass aufgrund des einarmigen Studien-Designs die Bewertung des langfristigen klinischen Nutzen von Mobocertinib auf der Grundlage von Endpunkten wie PFS und OS eingeschränkt ist. Zudem schreibt sie Folgendes zum Sicherheitsprofil: *„Mobocertinib has an acceptable safety profile for the intended population of patients with a lifethreatening disease and few alternative treatments, including no other option for orally administered therapy. “*

#### MHRA (Mai 2022)

EXKIVITY wurde mit einer “Conditional Marketing Authorisation (CMA)” mit der Auflage zum einreichen der Phase III Studienresultate zugelassen.

Unter der “Discussion on the clinical aspects” schreibt die MHRA:

*„Mobocertinib has a response rate of 25.6% cORR by IRC and has associated toxicity.*

*However, responses were durable, and efficacy is clearly presented in the product information, along with the safety concerns and associated risk minimisation measures to allow prescribers to make an informed decision on benefit versus risk for individual patients. Overall, benefit risk is considered positive on the trial results presented. “*

Das Nebenwirkungsprofil wurde als typisch für diese Art von Behandlung eingestuft.

#### **Beurteilung durch ausländische Institute**

##### NICE (16. November 2022)

*„Mobocertinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) after platinum-based chemotherapy in adults whose tumours have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement (see section 2). “*

Das committee begründet seine Entscheidung folgendermassen:

*„Current treatment for locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations after platinum-based chemotherapy can include platinum-based chemotherapy again, immunotherapies, and docetaxel with or without nintedanib.*

*Indirect comparisons using real-world evidence on immunotherapies and docetaxel with or without nintedanib, suggest that mobocertinib increases how long people live, and how long they have before their cancer gets worse. But this is uncertain because there is no direct comparison, and because of the way the real-world evidence was chosen and presented. So, the cost-effectiveness estimates are also uncertain.*

*Mobocertinib meets NICE's criteria to be considered a life-extending treatment at the end of life. Despite the uncertainty in the cost-effectiveness estimates, they are within what NICE considers an acceptable use of NHS resources for end of life treatments. So, mobocertinib is recommended. "*

Bis zur Aufnahme auf die SL lagen keine weiteren Beurteilungen durch ausländische Institute der Referenzländer vor. Mobocertinib erreichte einen ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) Score von 3. Dies auf einer Skala von 1-4 (4= substantial benefit) für: „single-arm studies in “orphan diseases” and for diseases with “high unmet need” when primary outcome is PFS or ORR. “

### **Medizinischer Bedarf**

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit Exon20-ins EGFRm NSCLC sind limitiert. Derzeitige Therapieoptionen sind nicht spezifisch auf Exon20ins Patienten ausgelegt, sondern entsprechen den Behandlungsschematas der wildtyp EGFR Patienten mit IOs, Chemotherapie oder TKI's. Studien zeigen, dass Exon20ins Patienten eine de-novo Resistenz gegenüber EGFR TKIs besitzen. Es besteht ein medizinischer Bedarf für eine zielgerichtete, wirksame Therapieoption. Dies wird durch eine von der Zulassungsinhaberin konsultierte Expertin des Onkologischen Instituts der italienischen Schweiz (I-OSI) bestätigt.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

NSCLC-Patienten mit einer Exon-20-ins-Mutation weisen im Allgemeinen einen schlechteren Krankheitsverlauf auf im Vergleich zu anderen Mutationen der Erkrankung. Indirekte Vergleiche mit SOC-Therapien weisen auf eine gleich gute bis ev. bessere Wirksamkeit von Mobocertinib ab der 2. Linie bei guter Verträglichkeit hin. Aufgrund der noch schwachen Datenlage wird die Zweckmässigkeit noch als befristet erfüllt erachtet.

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- Das Arzneimittel wurde zu folgenden Preisen in die SL aufgenommen:

	FAP	PP
Hartkaps, 40mg, 112 Stk	8'963.26	9'433.35

- mit einer Limitierung:

*Befristete Limitierung bis 31.03.2025*

*„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*

*EXKIVITY wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbar oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Exon 20-Insertionsmutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), die zuvor eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, vergütet. Im Falle einer Progression oder inakzeptabler Toxizität ist die Behandlung abzubrechen.*

*Für EXKIVITY bestehen Preismodelle. Die Takeda Pharma AG gibt diese dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen Aufforderung hin bekannt.*

*Die Takeda Pharma AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede vergütete Packung EXKIVITY einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattungen bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem*

*Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.*

*Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21470 01“,*

- mit folgenden Auflagen:
  - Aufgrund der befristeten Zulassung von Swissmedic (gültig bis 01. Juni 2024) hat die ZulassungsinhaberIn möglichst früh, spätestens jedoch bis zum 01. April 2024 die Zulassungsent-scheide von Swissmedic bezüglich einer unbefristeten Zulassung bzw. einer Verlängerung der befristeten Zulassung einzureichen. Im Falle einer fehlenden Verlängerung der Zulassung durch Swissmedic oder bei Nichteinreichen der erforderlichen Dokumente, wird EXKIVITY per 31. Mai 2024 aus der SL gestrichen.
  - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von EXKIVITY ab dem 01. April 2025 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
  - Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches sind neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, folgende Datenanalysen (falls vorhanden) einzu-reichen:
    - Daten zur laufenden Phase III Studie (TAK-788-3001)
    - Real-World Daten basierend auf dem compassionat use Programm (NCT04535557)
    - Weitere zu diesem Zeitpunkt vorhandene Daten zur Wirksamkeit von EXKIVITY falls diese vorhanden (Registerdaten CH, F, NL, USA)

Die Neuaufnahme erfolgte befristet bis zum 31. März 2025