

WAR CG notulen inavolisib in combinatie met palbociclib en fulvestrant (Itovebi®)

inavolisib in combinatie met palbociclib en fulvestrant (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant voor met PIK3CA gemuteerde, hormoonreceptor (HR)-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling, eerste bespreking
13 april 2026

FT:

Dossier specifieke vragen:

- 1 Er is geen afwaardering toegepast op indirect bewijs voor vervolgbehandeling in de controle-arm. Kunt u zich hierin vinden?**
De WAR is het erover eens dat er geen afwaardering in GRADE nodig is voor vervolgbehandeling in de controlearm. In de Nederlandse praktijk zal na behandeling met een PI3K-remmer geen ander PIK3-remmer meer gegeven worden. De beroepsgroep heeft bevestigd dat zij niet voornemens is om patiënten sequentieel met meerdere PIK2-remmers te behandelen. Daarnaast wordt de progressievrije overleving (PFS) niet beïnvloed door eventuele vervolgbehandelingen en wordt deze als klinisch relevant beschouwd.
- 2 In de studie zijn ook patiënten opgenomen die behandeld werden met tamoxifen die binnen de Nederlandse praktijk bij voorkeur behandeld worden met aromataseremmer i.c.m. een CDK4/6-remmer. Echter, ook behandeling met fulvestrant i.c.m. een CDK4/6-remmer is mogelijk. De beroepsgroep geeft aan dat zij fulvestrant nu 'bewaren' voor een latere behandellijn in combinatie met alpelisib en dat dit bij beschikbaar komen van inavolisib niet meer nodig is. De voorkeur voor een aromataseremmer is bovendien niet gebaseerd op een verschil in effectiviteit tussen aromataseremmers en fulvestrant. Er is daarom bij de GRADE-beoordeling niet afgewaardeerd bij indirect bewijs. Kunt u zich hierin vinden?**
De WAR is het erover eens dat er geen afwaardering nodig is hiervoor.

Algemene vragen:

- 3 Bent u het eens met de GRADE beoordeling?**
De WAR is het eens met de GRADE beoordeling. Data over de kwaliteit van leven is aangeleverd door middel van een clinical study report (CSR) en wordt in de overige overwegingen worden besproken. Deze laten zien dat patiënten behandeld met inavolisib 11 maanden later een verslechtering in kwaliteit van leven ervaren dan de controlegroep. Een WAR lid merkt op dit voldoende bewijs te vinden. Het is ook meegenomen in de evidence to conclusion, maar wel met opmerking dat het onzeker is.
- 4 Bent u het eens met de weging van de evidence to conclusion (p. 31, 25- 40) van het Zorginstituut? Heeft u nog meer argumenten of moeten de argumenten anders gewogen worden?**
De commissie is het eens met de weging van evidence to conclusion en heeft geen aanvullingen.

5 Wat is uw eindconclusie over SWP?

Zorginstituut Nederland

De commissie is van mening dat inavolisib in combinatie met palbociclib en fulvestrant voldoet aan de stand van de wetenschap.

Heeft u nog andere meegevers over dit dossier?

a. Evidence gaps die benoemd/opgelost moeten worden

- Op dit moment is niet onderzocht of het direct toevoegen van een PIK3-remmer (triplet behandeling) effectiever is dan een sequentiële behandelstrategie. Dit vormt een duidelijke evidence gap. Deze evidence gap is niet direct op te lossen.
- De commissie vraagt daarnaast aandacht voor de omgang met patiënten die uitsluitend botmetastasen hebben. Deze patiënten waren geëxcludeerd in de studie, terwijl zij wel binnen het geregistreerde indicatiegebied van het geneesmiddel vallen. Voor deze subgroep is momenteel geen evidence beschikbaar. Het Zorginstituut sluit deze patiënten op dit moment niet uit en zal bij de beroepsgroep navragen hoe zij aankijkt tegen de inzet van de behandeling bij deze patiëntencategorie.
- Een lid vraagt hoe wordt omgegaan met de in de studie gehanteerde exclusiecriteria, zoals diabetes mellitus. Een ander lid merkt daarbij op dat de studiestudiepopulatie doorgaans fitter is dan de patiënt in de dagelijkse klinische praktijk. Dergelijke exclusiecriteria zijn voor artsen vaak aanleiding om deze patiënten extra zorgvuldig te monitoren bij gebruik van de behandeling.
- Daarnaast wordt gevraagd hoe om te gaan met subgroepanalyses die wijzen op een mogelijk afwijkend effect. In dit geval betreft dit leeftijd: patiënten ouder dan 65 jaar lijken geen duidelijk voordeel te hebben van de behandeling. Het betreft echter een zeer kleine subgroep, waardoor hieruit geen harde conclusies kunnen worden getrokken. De onderzoekers van de studie hebben hier aandacht voor en zijn voornemens aanvullende analyses uit te voeren op basis van extra gegevens. Het Zorginstituut zal de beroepsgroep vragen om hierop te reflecteren.

b. Waarborgen voor gepast gebruik NVT

c. Aandachtspunten voor de maatschappelijke weging (ACP) NVT

BIA:

- Het Zorginstituut heeft geen vragen aan de WAR met betrekking tot de BIA.

FE:

Dossier specifieke vragen:

- 1. Kunt u zich vinden in het verzoek van het Zorginstituut om het effect van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant alleen te baseren op de INOVA120-studie en daarbij de door registratiehouder toegevoegde indirecte vergelijking (NMA) met andere CDK4/6-remmers weg te laten?**

De WAR kan zich vinden in deze aanpak. Het sluit aan bij de het FT-rapport en het standpunt dat het Zorginstituut in eerdere pakketadviezen heeft aangehouden. Bovendien lijkt er door het toepassen van de NMA een te optimistisch effect gemodelleerd te worden. Wel van belang is dat de kosten van de CDK4/6-remmers afzonderlijk worden meegenomen.

2. Kunt u zich vinden in de door het Zorginstituut voorgestelde extrapolaties voor de PFS, PFS2 en de OS?

De WAR kan zich vinden in de voorgestelde extrapolaties door het Zorginstituut

3. Kunt u zich vinden om de kosten van vervolgbehandelingen in de base

case te baseren op de Nederlandse praktijk en in de scenario-analyse te modelleren conform de INVOVA120-studie? Hierbij wordt dan aangenomen dat het effect zoals geobserveerd in de INOVA120-studie niet veranderd door meer inzet van alpelisib in de tweede lijn (zie tabel met kritiekpunten).

Volgens de WAR is dit geen perfecte oplossing, maar wel het maximaal haalbare met de beschikbare gegevens. De WAR vindt het wel van belang dat er een kritische noot geplaatst wordt in het FE-rapport over de effecten: de PFS2 wordt voor de controlegroep onderschat door het effect te baseren op de INOVA120-studie. Hiermee wordt het relatieve effect overschat. Patiënten in de controle groep gaan sneller naar de PD2 gezondheidstoestand en hebben ook een lagere utiliteit.

Algemene vragen:

4. Kunt u zich vinden in de keuze van de modelaanpak van de registratiehouder?

Er is tijdens de WAR-vergadering discussie over een aantal punten aangaande het model aanpak:

- De 'extra' **gezondheidstoestand (PD2)** die is gebruikt in het model, en de **data** waar deze op is gebaseerd. De registratiehouder gebruikt namelijk een proxy voor PFS2: tijd tot einde van de vervolgbehandeling. Het is onduidelijk hoe die proxy precies is gedefinieerd. Verder vindt de WAR de aanpak van een extra gezondheidstoestand in het model op zichzelf mooi om preciezer het verloop van de ziekte, kosten en QALYs te modelleren. Toch heeft de WAR over de toepassing in het huidige PSM model nog twijfel. De WAR wil hier nog meer informatie over. Het Zorginstituut vraagt dit op bij de registratiehouder.
- De **aanpak van de extrapolaties**. De registratiehouder gebruikt in het model zowel KM-curves als extrapolaties om de lange termijn effecten te schatten. De WAR geeft aan voorkeur te hebben om alleen extrapolaties toe te passen voor de gehele follow-up. Er hoeft dan geen aanname gemaakt te worden over het punt waarom de KM-curves overgaan naar de extrapolaties. De keuze van dit punt kan veel invloed hebben op de resultaten. Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder de aanpassing door te voeren in het model.
- **Begrenzungen (caps)** die zijn toegepast in het model. De WAR uit zorgen over deze *caps*, met name ook over wat deze *caps* doen met de PSA. Mogelijk zorgen deze *caps* voor de grote uitschieter in de PSA. Het Zorginstituut bekijkt dit nader en neemt dit op als vraag aan de registratiehouder.

5. Bent u het eens met de door het Zorginstituut onzekerheden en kritiekpunten?

De WAR kan zich vinden in de onzekerheden en kritiekpunten. De WAR

plaatst nog een opmerking bij de figuren in het FE-rapport. De follow-up lijkt hierin korter dan in het FE-model. Het Zorginstituut heeft de figuren in het rapport aangepast.

Zorginstituut Nederland

6. Kunt u zich vinden in de door het Zorginstituut voorgestelde wijzigingen in de base-case?

De WAR kan zich hierin vinden. Daarbij moeten ook de extra wijzigingen worden meegenomen die tijdens de vergadering zijn besproken.

inavolisib in combinatie met palbociclib en fulvestrant (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant voor met PIK3CA gemuteerde, hormoonreceptor (HR)-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling, tweede bespreking
8 juni 2026

Zorginstituut Nederland

FT: Het Zorginstituut heeft geen vragen over het FT-rapport

FE:

Specifieke vragen dossier

- 1. Kunt u zich er in vinden 2 ICERs te rapporteren: 1 waarbij de kosten van vervolgbehandelingen zijn gemodelleerd conform de Nederlandse praktijk en 1 waarbij de kosten van vervolgbehandelingen zijn gemodelleerd conform de klinische studie. Indien voorkeur heeft voor 1 van de 2, welke is dat?**

Na overleg adviseert de WAR het Zorginstituut in dit geval een keuze te maken en één ICER te presenteren. Er is veel discussie over welke van de twee ICERs dan het meest passend is. WAR-leden verschillen hierover van mening en stellen dat door een gebrek aan beschikbare data zowel aan de ene als aan de andere optie voor- en nadelen verbonden zijn.

In ICER1 heeft de registratiehouder -in lijn met de richtlijn- de analyse zoveel mogelijk aangepast aan de Nederlandse praktijk door de kosten van vervolgbehandelingen aan de Nederlandse praktijk aan te passen. Er is geen goede data beschikbaar om de effecten van andere vervolgbehandelingen te onderbouwen. Een nadeel van ICER1 is dat de aanpassing dus alleen op de kosten is doorgevoerd en hierdoor wordt aangenomen dat het aanpassen van vervolgbehandeling geen enkel effect heeft op de kwaliteit van leven en levensduur van patiënten. ICER1 vormt daarmee waarschijnlijk een onderschatting. ICER2 blijft qua kosten en effecten bij de studie maar is daardoor minder representatief voor de Nederlandse praktijk.

Volgens de richtlijn voor economische evaluaties dienen in principe conservatieve aannames gemaakt te worden. De keuze om de kosten van vervolgbehandelingen aan te passen conform de Nederlandse praktijk maar hier geen positieve effecten tegenover te zetten, lijkt daarmee niet in lijn.

Een argument om toch uit te gaan van de Nederlandse praktijk is deels te verantwoorden om dat in de klinische studie van alpelisib geen klinisch relevant effect werd gevonden op de overleving. Effecten zouden tevens in scenario analyses aangepast kunnen worden ipv als ICER2. Belangrijk bij deze keuze is wel dat de aanname dat alpelisib geen effect heeft op de uitkomsten in het model, expliciet wordt gemaakt.

Een ander punt dat genoemd wordt is dat alpelisib mogelijk geen doelmatige behandeling is. Dit vormt een op zichzelf staand punt, maar raakt wel aan de discussie over hoe we de vervolgbehandelingen in de huidige analyse moeten modelleren. In principe willen we in een kosteneffectiviteitsanalyse niet vergelijken met een ondoelmatige

behandeling.

Zorginstituut Nederland

- 2. Kunt u zich er in vinden de utiliteiten te modelleren conform de INOVA120-studie ook gegeven de beperkingen die registratiehouder terecht noemt voor wat betreft de utiliteit uit de studie (beperkte en waarschijnlijk selectieve steekproef)?**

De WAR kan zich vinden in beperkingen van beide utiliteit bronnen zoals beschreven in het FE rapport. De WAR geeft aan zich te kunnen vinden in het toepassen van de utiliteitwaarde uit de INOVA120-studie.

Algemene vragen

- 1. Bent u het eens met het Zorginstituut dat het ingediende model wel bruikbaar is voorbesluitvorming?**
Ja
- 2. Kunt u zich vinden in het eindoordeel van het Zorginstituut op basis van de door Zorginstituut gespecificeerde basecase?**
Ja
- 3. Kunt u zich vinden in de door het Zorginstituut voorgestelde wijzigingen in de base-case? Ja/ Nee (licht toe)**

Ja wel dient gekozen te worden voor 1 base case.