



Vergaderstuk Adviescommissie Pakket

Zorginstituut Nederland

Zorg I

Willem Dudokhof 1

1112 ZA Diemen

Postbus 320

1110 AH Diemen

www.zorginstituutnederland.nl

info@zinl.nl

Onze referentie

ACP 133-6

Datum vergadering 7 augustus 2026
 Betreft Inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant voor de behandeling van volwassen patiënten 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.

Contactpersoon E. de Groot plv. secretaris WAR-CG
 I. de Groot FT beoordelaar
 M. Luyendijk FE/BIA beoordelaar

Type interventie Geneesmiddel

Besprekingshistorie en doel van huidige bespreking ☐ Bespreking in de WAR op 13 april 2026
☐ Klokstop van 1 maand aangevraagd door de registratiehouder
☐ Tweede bespreking in de WAR op 8 juni 2026
 x Bespreking ACP op 7 augustus 2026: maatschappelijke weging.

Standpunt/advies in het kader van Specialistisch geneesmiddel (sluisgeneesmiddel)

Aanleiding Verzoek van Ministerie van VWS

Concept standpunt/advies

Indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd

Inavolisib in combinatie met palbociclib en fulvestrant voor volwassen patiënten met een 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. Het betreft een eerstelijnsbehandeling.

Korte beschrijving ziektebeeld

Er zijn verschillende soorten en stadia van borstkanker, die van invloed zijn op de prognose en mogelijke behandelingen. In dit dossier gaat het om een groep patiënten met hormoonreceptor (HR)-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

Hoewel HR-positieve tumoren in eerste instantie gevoelig zijn voor endocriene (hormoon) therapie, ontwikkelt een deel van de patiënten resistentie tegen deze behandeling. In deze groep patiënten is bovendien sprake van een mutatie in het PIK3CA-gen, wat samenhangt met een ongunstigere prognose. Uit een

meta-analyse, waarin gegevens uit meerdere gerandomiseerde klinische studies werden samengevoegd, blijkt dat patiënten met een PIK3CA-mutatie een 8,4 maanden kortere mediane overleving hebben ten opzichte van patiënten zonder een PIK3CA-mutatie. Patiënten met een recidief tijdens of kort na (binnen 12 maanden na afronding van) adjuvante endocriene therapie worden beschouwd als endocrien resistent en hebben vaak ook een agressiever ziekteverloop. Patiënten met endocrien-resistente HR+/HER2- gemetastaseerde borstkanker hebben een kortere overleving dan endocrien-gevoelige patiënten, met een mediane overleving van 27,2 tot 38,4 maanden versus 43,2 maanden. Deze patiënten zijn daarmee dubbel belast door zowel therapieresistentie als ongunstige tumoreigenschappen. Ook gaat het om een relatief jonge groep patiënten (gemiddeld 54 jaar bij diagnose). Behandeling bij deze patiënten is palliatief en is gericht op levensverlenging, behoud of verbetering van kwaliteit van leven en het verminderen van ziekte-gerelateerde symptomen.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Onze referentie
ACP133-6

Ernst

Wanneer HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker endocriene resistentie ontwikkelt, verergert het ziektebeloop doorgaans sneller. De tumor groeit ondanks endocriene therapie, wat leidt tot toenemende klachten zoals pijn, functieverlies en een dalende kwaliteit van leven. Zoals hierboven al is genoemd, is de prognose minder gunstig bij endocrien resistente tumoren en bij PIK3CA-gemuteerde ziekte. Er is sprake van snellere progressie, een grotere symptoomlast, waaronder toename van pijn, meer beperkingen in het dagelijks functioneren, wat leidt tot een verdere afname van kwaliteit van leven en een kortere overleving.

Prevalentie en incidentie

Van de 15.572 mensen gediagnosticeerd met invasief borstkanker worden er naar schatting jaarlijks 274 gediagnosticeerd met HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker én een PIK3CA-mutatie.

Huidige behandeling en plaatsbepaling

Vroege (niet-uitgezaaide) HR+/HER2-borstkanker wordt over het algemeen curatief behandeld, meestal door middel van chirurgie gevolgd door adjuvante endocriene therapie. De huidige beoordeling heeft betrekking op patiënten die tijdens of binnen 12 maanden na afronding van deze adjuvante endocriene therapie een niet-curabel lokaal recidief of metastasen (uitzaaiingen) ontwikkelen.

De eerstelijnsbehandeling voor deze patiënten met HR+/HER2- gemetastaseerde borstkanker bestaat op dit moment uit behandeling met endocriene therapie. De keuze voor het type endocriene therapie bij gemetastaseerde ziekte wordt bepaald door de behandeling die eerder adjuvant is gegeven. In de Nederlandse praktijk worden patiënten die adjuvant behandeld zijn met een aromataseremmer, en een recidief krijgen tijdens of kort na deze behandeling, behandeld met fulvestrant. Patiënten die adjuvant behandeld zijn met tamoxifen, kunnen voor een gemetastaseerd recidief van hun borstkanker ook behandeld worden met een aromataseremmer.

Bij patiënten met een agressief ziektebeloop kan een CDK4/6-remmer aan de endocriene therapie worden toegevoegd. Beschikbare CDK4/6-remmers zijn: palbociclib, ribociclib en abemaciclib. Het vroeg terugkomen van de borstkanker,

al tijdens de behandeling met endocriene therapie of kort daarna, is geassocieerd met een slechte prognose. Deze groep wordt in de huidige praktijk behandeld met endocriene therapie gecombineerd met een CDK4/6-remmer.

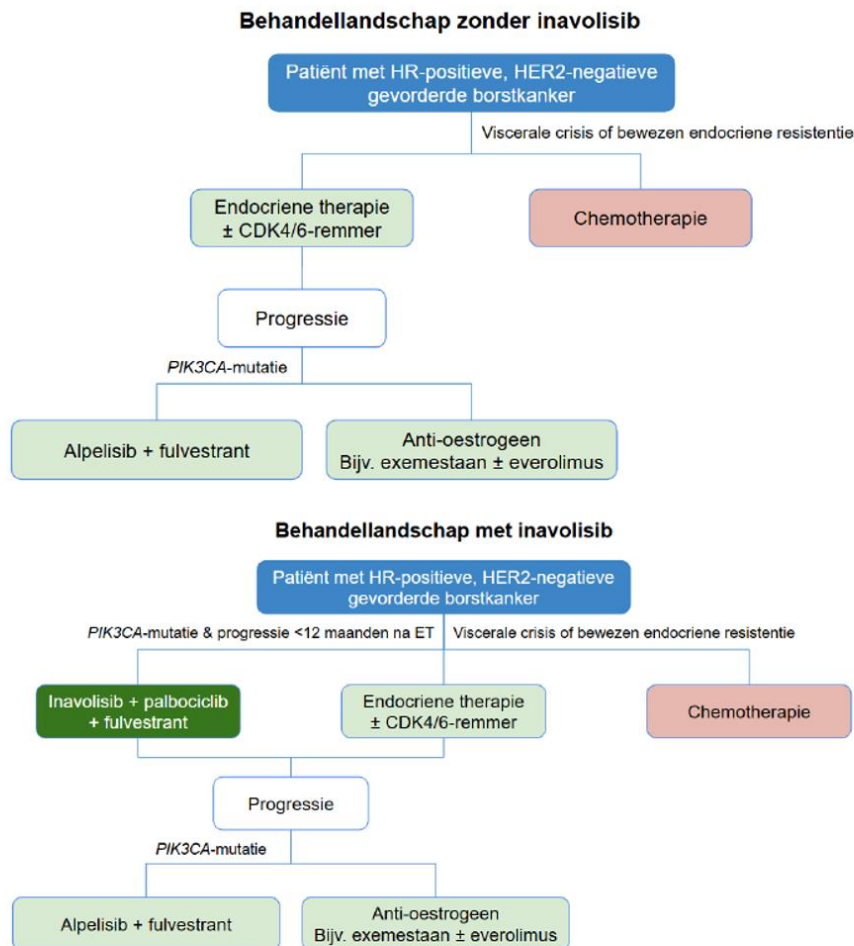
Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

In de NABON/NIV richtlijn Borstkanker¹ is geen aanbeveling opgenomen over de PIK3CA-mutatie en inavolisib is nog niet opgenomen in de richtlijn. De CieBOM heeft een positief advies over inavolisib plus palbociclib en fulvestrant gepubliceerd, waar het gepositioneerd wordt in de eerste lijn. In de tweede lijn komen patiënten met PIK3CA-mutatie in aanmerking voor alpelisib in combinatie met fulvestrant.

Onze referentie
ACP133-6

De beschikbaarheid van inavolisib kan leiden tot een verandering van het behandelandschap. Patiënten die adjuvant behandeld zijn met tamoxifen, worden bij een recidief over het algemeen behandeld met een aromataseremmer en niet met fulvestrant. De reden hiervoor is dat beroepsgroep fulvestrant wil 'reserveren' voor een behandeling met alpelisib in combinatie met fulvestrant. Dat is niet meer nodig als ze in de eerste lijn behandeld kan worden met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant. Patiënten met een te verwachten indolenter ziektebeloop (alleen botmetastasen) zullen niet behandeld worden met inavolisib in de eerste lijn, maar eerst behandeld worden met endocriene therapie en een CDK4/6-remmer, gevolgd door alpelisib plus fulvestrant in de tweede lijn, mits ze voldoende fit zijn en geen contra-indicatie hebben voor alpelisib (Zie figuur). Patiënten zullen niet sequentieel behandeld worden met een PIK3-remmer.

¹ [Startpagina - Borstkanker - Richtlijn - Richtlijndatabase](#)



Figuur 3. Voorgestelde plaats van inavolisib in de behandeling van volwassen patiënten met *PIK3CA*-gemuteerde, HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na voltooiën van adjuvante ET.

Diagnostiek

Om te bepalen of patiënten in aanmerking komen voor inavolisib, moet eerst bepaald worden of zij een *PIK3CA*-mutatie hebben. Op dit moment wordt er voor de eerste behandellijn nog niet getest op de *PIK3CA*-mutatie. Het testen op de *PIK3CA*-mutatie wordt wel al aanbevolen bij patiënten met HR+/HER2-gemetastaseerd borstkanker die progressie vertonen op eerstelijnsbehandeling met endocriene therapie om patiënten te selecteren voor alpelisib en fulvestrant in de tweede lijn. Het testen op een *PIK3CA*-mutatie moet dus vervroegd worden. Hierdoor is een verandering in het diagnostiek landschap nodig. In de studie zijn patiënten getest op basis van circulerend tumor DNZ (ctDNA)². Er moet nog besloten worden hoe in de Nederlandse praktijk getest zal worden. De cieBOD³ gaat hier een advies over uitbrengen in het derde kwartaal van dit jaar.

² Het zijn kleine stukjes DNA die afkomstig zijn van kankercellen en die in de bloedbaan terechtkomen wanneer tumorcellen afsterven of actief DNA afgeven.

³ De commissie ter Beoordeling Diagnostiek (cieBOD) heeft als doel te komen tot een betere landelijke afstemming met diagnosten en behandelaars ten aanzien van de implementatie van diagnostische en predictieve testen in het kader van beschikbare (nieuwe) geneesmiddelen.

Wat is het werkingsmechanisme

Inavolisib, palbociclib en fulvestrant vormen samen een gerichte combinatietherapie voor de behandeling van HR+/HER2- borstkanker met een PIK3CA-mutatie. De drie geneesmiddelen remmen gelijktijdig verschillende routes die tumorgroei en resistentie aansturen, wat zou leiden tot een versterkt en langduriger anti-tumoreffect.

Inavolisib wordt toegediend in combinatie met palbociclib en fulvestrant. De behandeling wordt voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Inavolisib is een tablet en dient eenmaal daags ingenomen te worden. Palbociclib is ook een tablet, fulvestrant is een intramusculaire injectie.

Wetenschappelijke weging

Ziektelast

Gezien de ernst van de symptomen, de prognose van de aandoening en de impact die deze heeft op (het functioneren en welbevinden van) de patiënt, leidt de aandoening tot veel gezondheidsverlies voor patiënten. De ziekte­last is berekend met de proportional shortfall (PS) methode wat resulteerde in een ziekte­last van 0,91.

Tabel 1. Berekening ziekte­last van patiënten met volwassen patiënten met een PIK3CA-gemuteerde, hormoonreceptor (HR)-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooiën van adjuvante endocriene behandeling.

Resterende QALYs met standaard behandeling*	2,41
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	25,57
Absoluut QALY verlies	23,16
Proportional shortfall	0,910

*dit betreffen de QALYs berekend met de nieuwe base case van het Zorginstituut. Er is geen discontering toegepast. In het FE-rapport van het Zorginstituut staat een ander waarde berekend door de registratiehouder. Deze waarde was gebaseerd op verdisconteerde QALYs.

Gunstige effecten

De effectiviteit van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant is onderzocht in een multicenter, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde fase III studie (INAVO120-studie). In totaal werden 325 volwassen patiënten (≥ 18 jaar) geïnccludeerd. Patiënten werden in een 1:1-verhouding gerandomiseerd naar: inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant (n=161), of placebo i.c.m. palbociclib en fulvestrant (n=164). In de finale analyse was de mediane follow-up 34,2 maanden in de inavolisib-arm en 32,3 maanden in de controlegroep (data cut-off november 2024). De cruciale uitkomsten waarop het effect van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant beoordeeld is, zijn overleving en kwaliteit van leven, ernstige ongunstige bijwerkingen en percentage stakers.

De HR voor overleving is 0,67 (95%BI 0,48 tot 0,94). Dit voldoet aan de grens van klinische relevantie (0,70) maar er is sprake van onzekerheid door het betrouwbaarheidsinterval wat over de grens van klinische relevantie valt (redelijke kwaliteit van bewijs). Voor het eindpunt kwaliteit van leven is er alleen data beschikbaar vanuit het clinical study report (CSR). Bij behandeling met inavolisib werd achteruitgang van kwaliteit van leven met 11,7 maanden

uitgesteld t.o.v. de controlegroep.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Tabel 1 Resultaten cruciale uitkomsten (o.b.v de INAVO-120 studie)

Cruciale uitkomst	Effect			GRADE score
	Absoluut	Relatief	Klinische relevantie-grens	
Overleving gemeten met OS follow-up: mediaan 34 maanden (mature data)	34,0 maanden (95%BI 28,4 tot 44,8) vs. 27,0 maanden (95%BI, 22,8 tot 38,7). In de inavolisib-groep waren 72/161 (44,7%) mensen overleden en in de placebo-arm 82/164 (50%) mensen.	HR 0,67 (95%BI 0,48 tot 0,94).	HR<0,70	Redelijk ^{a,b}
Kwaliteit van leven (KvL)	Kwaliteit van leven is gemeten, maar de gegevens zijn niet gepubliceerd. Uit ongepubliceerde data blijkt het toevoegen van inavolisib aan de behandeling met palbociclib en fulvestrant niet leidt tot een verslechtering van de kwaliteit van leven.			Onbeken ^d
Ernstige ongunstige effecten	44/161 (27,3%) vs. 22/163 (13,5%)	RR 2,02 (95%BI 1,27 tot 3,22).	RR 0,75 en 1,25	Laag ^c
Stakers vanwege ongunstige effecten	11/161 (6,8%) vs. 1/161 (0,6%)	RR 11,14 (95%BI 1,45 tot 85,26)	RR 0,75 en 1,25	Laag ^d

a. Na resistentie op tamoxifen heeft in de Nederlandse praktijk een aromataseremmer in combinatie met een CDK4/6-remmer de voorkeur, terwijl in de INAVO120-studie fulvestrant in combinatie met een CDK4/6-remmer werd toegepast. Deze voorkeur is niet gebaseerd op een verschil in effectiviteit tussen aromataseremmers en fulvestrant, maar op de wens om fulvestrant beschikbaar te houden voor latere behandellijnen. De introductie van inavolisib kan deze voorkeur doen verschuiven. Er wordt daarom niet verwacht dat het verschil in inzet van een aromataseremmer/fulvestrant impact heeft op de interpretatie van de resultaten. Daarnaast is de vervolgbehandeling met alpelisib is weinig ingezet in de controlegroep. Dit kan mogelijk leiden tot een overschatting van het effect. Het is echter de verwachting dat de mate van overschatting beperkt is, omdat alleen een klinisch relevant effect van alpelisib is aangetoond op PFS en niet voor OS. Voor beide punten is daarom niet afgewaardeerd.

b. Het 95% betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens

c. Het aantal events is laag en daardoor wordt de optimal information size niet bereikt. Een aantal events méér in een behandelarm, verandert het relatieve risico aanzienlijk. Hiervoor is één keer afgewaardeerd.

d. Het aantal events is erg laag en daardoor wordt de optimal information size niet bereikt. Het 95% BI is extreem breed. Een aantal events méér in een behandelarm, verandert het relatieve risico aanzienlijk. Hiervoor is twee keer afgewaardeerd.

Ongunstige effecten

De volgende bijwerkingen kwamen vaker voor in de inavolisib-arm dan in de placebo-arm: neutropenie (91,3% vs. 90,8%), hyperglykemie (hoge bloedsuiker) (63,4% vs. 13,5%), stomatitis (ontsteking van het mondslijmvlies) of mucosale

ontsteking (55,3% vs 28,8%), diarree (bij 52,2% vs. 16,0%), huiduitslag (26,7% en 19,6%) en oculaire toxische effecten (29,2% vs. 16,0%). Deze bijwerkingen zijn vaak goed te behandelen.

De meest voorkomende *ernstige bijwerkingen* (graad 3-4) waren neutropenie (inavolisib 83% vs. placebo 80%) en trombocytopenie (tekort aan bloedplaatjes) (14% vs. 5%), hyperglykemie (7% vs. 0%) en anemie (bloedarmoede) (7% vs. 2%). Dit leidt tot vaak tot dosisonderbrekingen (inavolisib vs. placebo: 72% vs. 40,5%) of dosisreducties (inavolisib vs. placebo: 14,9% vs. 3,7%). Dit leidt mogelijk tot een hoger percentage stakers (kwaliteit van bewijs is laag).

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Onze referentie
ACP133-6

Conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk

Het waarschijnlijke OS-voordeel van mediaan 7 maanden na behandeling met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant ten opzichte van palbociclib en fulvestrant is klinisch relevant ondanks enkele onzekerheden rondom de vervolghandelingen die verschilden tussen de studie en de Nederlandse praktijk. Op basis van ongepubliceerde gegevens aangeleverd in een *clinical study report* (CSR) over de kwaliteit van leven, lijkt deze niet negatief te worden beïnvloed. Behandeling met inavolisib gaat gepaard met ernstige bijwerkingen en mogelijk meer stakers. Ondanks dat er meer ongunstige effecten optreden, leidt dit waarschijnlijk niet tot een verslechtering op de kwaliteit van leven.

Samenvattend komt het Zorginstituut tot de conclusie dat inavolisib in combinatie met palbociclib en fulvestrant voor de behandeling van volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, hormoonreceptor (HR)-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooiën van adjuvante endocriene behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Diagnostiek naar een PIK3CA-mutatie mocht in de studie in een lokaal laboratorium worden verricht op tumorweefsel. Bij gebruik van weefsel in plaats van ctDNA bestaat er een risico dat de effectiviteit van het geneesmiddel, niet generaliseerbaar is naar de Nederlandse zorgpraktijk. Het Zorginstituut heeft een risicoscreening uitgevoerd van de PIK3CA-test, waaruit blijkt dat er een concordantie is van 70-80% tussen tumorweefsel en ctDNA test. Het Zorginstituut beschouwt deze concordantie tussen de testen op tumorweefsel en ctDNA als acceptabel, omdat de discordantie met name wordt veroorzaakt door een verminderde sensitiviteit van de ctDNA test t.o.v. de tumorweefseltest. Er wordt momenteel onderzocht of aanpassingen in het huidige diagnostische testlandschap noodzakelijk zijn, maar dit lijkt niet aannemelijk.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteit wordt altijd bepaald ten opzichte van de huidige standaardbehandeling. Gezien de hoge ziektelast (0,91), hanteert het Zorginstituut een maximale referentiewaarde van € 80.000 per QALY als uitgangspunt voor de kosteneffectiviteit.

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse na aanpassing door het Zorginstituut van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. De ICER van deze aangepaste analyse bedraagt € 613.940 per QALY. De ICER die de registratiehouder had berekend, is € 489.619 per QALY. Hierbij moet worden opgemerkt dat de registratiehouder daarbij heeft aangegeven dat zij bepaalde verzoeken van het Zorginstituut niet terecht vinden en zelf een ICER van €

419.623 per QALY realistischer te vinden. Het Zorginstituut heeft 2 aanpassingen in de farmaco-economische analyse gedaan:

- Het Zorginstituut heeft een andere kwaliteit van leven waarde (utiliteitwaarde) aangehouden voor de tweede progressieve ziekte gezondheidstoestand. De registratiehouder gebruikte een waarde uit een sterk verouderde, niet-passende studie. Het Zorginstituut geeft de voorkeur aan het gebruik van de utiliteitwaarde gebaseerd op de INAVO120-studie, maar erkent dat ook hier beperkingen aan zitten. Deze utiliteitwaarde is namelijk gebaseerd op een kleine, waarschijnlijk geselecteerde groep patiënten.
- Het Zorginstituut heeft de vervolgbehandelingen in het model gebaseerd op de klinische studie (INAVO120-studie) om daarmee een zo zuiver mogelijke schatting te krijgen van de verhouding tussen de kosten en effecten van gegeven behandelingen en vervolgbehandelingen. Omdat de klinische studie niet goed aansluit bij de Nederlandse praktijk wat betreft de inzet van vervolgbehandelingen, had de registratiehouder de gemodelleerde kosten van de vervolgbehandelingen aangepast naar de kosten van vervolgbehandelingen zoals toegepast in Nederland (o.b.v. expert input). In de klinische studie kreeg namelijk slechts 10% van de patiënten in de controlearm een vervolgbehandeling met alpelisib, terwijl het de verwachting is dat dit percentage een stuk hoger ligt in de Nederlandse praktijk. Omdat het onzeker is hoe hoog dit percentage precies is, en omdat de registratiehouder enkel gecorrigeerd had voor de kosten en niet voor de effecten, kan het Zorginstituut zich niet in de aanpak van de registratiehouder vinden.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Onze referentie
ACP133-6

De registratiehouder rapporteerde een totale incrementele gezondheidswinst van 0,56 QALYs en totale incrementele kosten van € 275.589. Het Zorginstituut vindt een incrementele gezondheidswinst van 0,48 QALYs en totale incrementele kosten per patiënt van € 293.022 meer realistisch. De gemiddelde geneesmiddelkosten per patiënt bedragen € 320.953 voor inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant en € 21.109 voor CDK4/6-remmers i.c.m. fulvestrant. De totale levenslange kosten vanuit het maatschappelijk perspectief bedragen: € 538.540 voor inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant en € 262.952 voor een CDK4/6-remmer i.c.m. fulvestrant. Het grootste deel van de kosten, naast de kosten van de geneesmiddelen, werd in beide behandelarmen veroorzaakt door maatschappelijke kosten en indirecte medische kosten.

Wanneer uit wordt gegaan van de door het Zorginstituut berekende ICER van **€ 613.940 per QALY** dan zal de vraagprijs met **tenminste 92%** moeten dalen om onder de maximale referentiewaarde van € 80.000 uit te komen. De kans dat inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant kosteneffectief is ten opzichte van de vergelijkende behandelingen is 0%.

Relevante scenarioanalyses

De CDK4/6-remmers en alpelisib zijn hoogst waarschijnlijk niet kosteneffectief o.b.v. de lijstprijzen. Voor al deze middelen hebben zorgverzekeraars op dit moment echter inkoopafspraken lopen⁴. Het Zorginstituut heeft daarom

⁴ De CDK4/6-remmers bij uitgezaaide borstkanker zijn rond 2017 door het Zorginstituut beoordeeld. Er zijn destijds financiële afspraken tussen VWS en de fabrikanten van CDK4/6-remmers gemaakt. Deze afspraken zijn eind 2024 afgelopen. Alpelisib is nooit door het Zorginstituut beoordeeld aangezien het niet in de

scenarioanalyses uitgevoerd waarbij geschatte prijskortingen zijn toegepast op de CDK4/6-remmers en alpelisib. De daadwerkelijke kortingen zijn niet bekend. In de kosteneffectiviteitsanalyse wordt de CDK4/6-remmer palbociclib ingezet als gelijktijdige behandeling met inavolisib (inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant). Daarnaast is een CDK4/6-remmer (palbociclib, ribociclib of abemaciclib) i.c.m. fulvestrant de vergelijkende behandeling. Dit betekent dat de korting in het model is toegepast op beide armen. Alpelisib betreft een vervolgbehandeling die in de basecase analyse in beide armen is ingezet (conform de klinische studie). Ook hierbij is dus een kortingspercentage toegepast op beide armen.

- In een eerste scenarioanalyse is voor zowel de CDK4/6-remmers als alpelisib een korting van 32%⁵ toegepast. Dit resulteert in een ICER van € 606.035 per QALY; de benodigde prijskorting bedraagt 92% om onder de maximale referentiewaarde van € 80.000 uit te komen.
- In een tweede scenario is voor de CDK4/6-remmers een korting van 55%⁶ toegepast en voor alpelisib een percentage van 32%. Dit resulteert in een ICER van € 599.058 per QALY; de benodigde prijskorting bedraagt 89% om onder de maximale referentiewaarde van € 80.000 uit te komen.

Uit deze scenarioanalyses blijkt dat het toepassen van kortingen relatief weinig impact heeft op de ICER aangezien de kosten van gelijktijdige, vergelijkende en vervolgbehandelingen beperkt zijn in vergelijking met de kosten van inavolisib op basis van de vraagprijs.

In een andere scenarioanalyse heeft het Zorginstituut de kosten van de vervolgbehandelingen gemodelleerd conform de Nederlandse praktijk omdat de kosteneffectiviteitsanalyse idealiter zo veel mogelijk moet aansluiten bij de Nederlandse praktijk. De belangrijkste aanpassing ten opzichte van de basecase is dat de inzet van alpelisib in de controlearm naar boven is bijgesteld. Mogelijke gunstige effecten van alpelisib zijn daarbij niet toegekend aan de controlegroep. Er is dus aangenomen dat de verhouding van vervolgbehandelingen geen invloed hebben op de uitkomsten in de controle arm. Omdat deze aanname deels te verdedigen is aangezien in de studie van alpelisib geen klinisch relevant effect op de overleving werd vastgesteld, presenteert het Zorginstituut ook deze ICER als scenario analyse. Indien van dit scenario wordt uitgegaan, dan zal de vraagprijs met tenminste 86% (ICER van € 575.638/QALY) moeten dalen om onder de maximale referentiewaarde van € 80.000 uit te komen.

Budgetimpact

Het Zorginstituut schat in dat 163 patiënten per jaar met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant voor de genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het verzekerde pakket. De geneesmiddelenkosten van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant per patiënt bedragen € 330.035 per behandeling van circa 24 maanden. De kosten van inavolisib hierin zijn € 289.248; de kosten van palbociclib € 32.562 en de kosten van fulvestrant € 8.225 op basis van lijstprijzen. De geneesmiddelenkosten van de huidige behandeling (CDK4/6-remmers (palbociclib/ribociclib/abemaciclib) i.c.m. fulvestrant) bedragen totaal €

geneesmiddelenluis is geplaatst.

⁵ Dit betreft de gemiddelde prijskorting die door VWS is onderhandeld voor de intramurale geneesmiddelen waarvoor een financieel arrangement is afgesloten. Gebaseerd op: [Kamerbrief voortgang financiële arrangementen geneesmiddelen 2023 | Rijksoverheid.nl](#).

⁶ Dit betreft een alternatieve aanname van de prijskorting die geldt voor de CDK4/6-remmers, gebaseerd op input van de registratiehouder.

21.243 per patiënt per behandeling van gemiddeld 11 maanden op basis van lijstprijzen. In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant € 42,3 miljoen. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op € 39,2 miljoen.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Onze referentie
ACP133-6

Wanneer een korting van 92% (basecase Zorginstituut) wordt toegepast op inavolisib, bedraagt de budgetimpact circa € 5,1 miljoen. Bij een korting van 89% en 86% (relevante scenarioanalyses Zorginstituut) bedraagt de budgetimpact respectievelijk circa € 6,2 miljoen en € 7,3 miljoen.

We geven hieronder overige argumenten/overwegingen/informatie van belang bij de vraag om inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant wel/niet te vergoeden. We hebben deze onderverdeeld in drie domeinen: onzekerheid, solidariteit/rechtvaardigheid en het competitieve landschap.

Onzekerheid

- In Nederland wordt alpelisib (PIK3-remmer) i.c.m. fulvestrant aanbevolen bij patiënten die progressie vertonen na behandeling met endocriene therapie en een PIK3CA-mutatie hebben. In de INAVO120 studie ontving slechts 10% van de patiënten in de controlegroep een vervolgbehandeling met alpelisib i.c.m. fulvestrant in de tweede lijn. Het percentage patiënten dat alpelisib krijgt in Nederland ligt waarschijnlijk hoger dan in de studie. Mogelijk is het effect van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant dat geobserveerd is in de INAVO120-studie daardoor een overschatting van het effect in de Nederlandse praktijk. In de FT-beoordeling is niet afgewaardeerd op deze beperking omdat te verwachten valt dat de eventuele overschatting van het effect gering zal zijn: van alpelisib is namelijk alleen een klinisch relevant effect aangetoond op de PFS en niet op de OS. Wel blijft onduidelijk hoe de effectiviteit van een PIK3-remmer gecombineerd met een CDK4/6-remmer (d.w.z. inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant in de eerste lijn) zich verhoudt tot sequentiële behandeling (eerste lijn een CDK4/6-remmer, tweede lijn alpelisib i.c.m. fulvestrant). In de kosteneffectiviteitsanalyse is rekening gehouden met deze beperking door de analyse voor wat betreft de kosten en effecten van vervolgbehandelingen te laten aansluiten bij de INAVO120-studie. Dit geeft de meest zuivere schatting van de verhouding tussen de kosten en effecten van gegeven behandelingen en vervolgbehandelingen. Het aanpassen van vervolgbehandelingen naar de Nederlandse praktijk zou resulteren in hogere kosten voor de controle arm, terwijl mogelijk gunstige effecten dan niet meegenomen worden. Dit zorgt voor een scheve vergelijking en waarschijnlijk een onderschatting van de ICER.
- Voor het eindpunt kwaliteit van leven is er alleen data beschikbaar vanuit een (ongepubliceerd) *clinical study report*. De achteruitgang van kwaliteit van leven werd met 11,7 maanden uitgesteld. Op basis hiervan acht het Zorginstituut het wel aannemelijk dat er een klein (niet klinisch relevant) verschil in tijd tot achteruitgang in kwaliteit van leven bestaat tussen de inavolisib-arm en controlegroep.
- De kwaliteit van leven is in de kosteneffectiviteitsanalyse meegenomen door voor alle gezondheidstoestanden utiliteitswaarden te berekenen op basis van de INAVO120-studie. Er bestaat onzekerheid over de utiliteitwaarde van de

gezondheidstoestand van de tweede progressieve ziekte aangezien deze gebaseerd is op een beperkt aantal patiënten (n=21 wat 6% is van de totale populatie (responsepercentage <20%)) en mogelijk beïnvloed wordt door een selectie van fittere patiënten (de overleving van patiënten die de vragenlijsten wel invulden was langer dan patiënten die ze niet invulden). Door deze beperking wordt de ICER mogelijk te hoog ingeschat. Het is echter onbekend wat de werkelijke utiliteitwaarde zou moeten zijn, waardoor de impact op de ICER moeilijk is in te schatten.

- In de literatuur wordt een concordantie tussen ctDNA en tumorweefsel gebaseerde PIK3CA tests beschreven van ongeveer 70–80%. Er zijn aanwijzingen dat de concordantie toeneemt in de gevorderde setting. De discordantie wordt vooral veroorzaakt doordat de ctDNA test minder sensitief is. De cieBOD zal een advies geven over de diagnostiek van PIK3CA mutaties in de eerste lijn. ctDNA biedt een mogelijkheid om PIK3CA mutatieanalyse te doen in het geval weefselafname faalt (niet mogelijk is, of weefselmateriaal niet geschikt is voor de analyse). Indien gekozen wordt voor PIK3CA mutatieanalyse op basis van ctDNA zijn er geen concordantie problemen en zijn de resultaten van de studie representatief voor de Nederlandse praktijk.
- Er bestaat onzekerheid over het percentage patiënten dat positief test op een PIK3-CA-mutatie. In de literatuur wordt een range gerapporteerd van 13%-62%.
- Patiënten die uitsluitend botmetastasen hebben waren geëxcludeerd in de studie, terwijl zij wel binnen het geregistreerde indicatiegebied van het geneesmiddel vallen. Het Zorginstituut heeft bij de beroepsgroep nagevraagd hoe zij aankijkt tegen de inzet van de behandeling bij deze patiëntencategorie. De beroepsgroep sluit deze subgroep gemetastaseerd borstkanker niet uit voor behandeling met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant. Het Zorginstituut sluit deze patiënten daarom ook niet uit.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Onze referentie
ACP133-6

Solidariteit/rechtvaardigheid

- De behandeling met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant is bedoeld voor patiënten in de palliatieve fase. De gemiddelde leeftijd op moment van diagnose bedraagt 54 jaar (range: niet bekend) in Nederland.
- Bij patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker die een PIK3CA mutatie dragen, is de effectiviteit van standaard endocriene therapie vaak onvoldoende in termen van overleving. Het aanwezig zijn van deze mutatie gaat bovendien samen met een agressiever ziektebeloop, waarbij de tumor sneller kan groeien.
- De totale levenslange kosten vanuit het maatschappelijk perspectief bedroegen: € 538.540 voor inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant en € 262.952 een CDK4/6-remmer i.c.m. fulvestrant. Het grootste deel van de kosten, naast de kosten van de geneesmiddelen, werd veroorzaakt door maatschappelijke kosten en indirecte medische kosten. In beide behandelarmen waren deze kosten nagenoeg gelijk (~€ 190.000 per behandelarm).
- De kosten per patiënt per jaar van behandeling met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant bedragen ongeveer € 167.814. De kosten per patiënt per jaar van de standaardbehandeling met een CDK4/6-remmer en fulvestrant bedragen ongeveer € 23.174 op basis van de lijstprijzen.
- De kosten per patiënt per jaar van de vervolgbehandeling met alpelisib bedragen ongeveer € 45.559 op basis van de lijstprijs.

- Patiënten die in aanmerking komen voor inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant zijn eerder behandeld voor borstkanker in de adjuvante setting (niet-gemetastaseerde ziekte met een curatief doel). Het Zorginstituut heeft geen inzicht in de kosten van de behandeling van de betreffende patiënten binnen deze setting.
- Alpelisib is op dit moment beschikbaar als tweedelijsbehandeling voor patiënten met een PIK3CA-mutatie. Het valt te verwachten dat inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant, alpelisib i.c.m. fulvestrant voor een deel van de patiënten zal substitueren.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Onze referentie
ACP133-6

Competitieve landschap/redelijkheid van de prijs

- Het betreft de eerste indicatie van inavolisib.
- Inavolisib is een PIK3-remmer. Momenteel zijn er al verschillende vergelijkbare middelen geregistreerd voor de behandeling van PIK3-gemuteerde gevorderd of gemetastaseerd borstkanker. De middelen hebben verschillende indicaties voor gevorderde en gemetastaseerde borstkanker en kunnen in verschillende lijnen van behandeling worden ingezet. Tot nu toe wordt alleen alpelisib vergoed in Nederland. Alpelisib kan worden ingezet als tweedelijsbehandeling van patiënten met PIK3CA-gemuteerde lokaal gevorderd of gemetastaseerde HR+/HER2- borstkanker. Dit middel is niet door het Zorginstituut beoordeeld omdat het niet in de geneesmiddelenluis is geplaatst. Capivasertib is geregistreerd door de EMA en bevindt zich momenteel in de geneesmiddelenluis. Capivasertib in combinatie met fulvestrant is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker met een of meer PIK3CA/AKT1/PTEN-alteraties na recidief of progressie tijdens of na een op endocriene therapie-gebaseerde behandeling. Capivasertib kan hiermee breder worden ingezet dan inavolisib en alpelisib: zowel bij patiënten waarbij de borstkanker recidiveert tijdens of na behandeling met endocriene therapie, als bij patiënten die endocriene therapie krijgen voor gemetastaseerde borstkanker en hierop progressie ervaren. Bovendien heeft capivasertib meerdere aangrijpingspunten en kan het daarmee ook worden ingezet bij patiënten met AKT1/PTEN-alteraties waar inavolisib en alpelisib enkel zijn geregistreerd voor patiënten met een PIK3CA-mutatie.
- Er zijn nog vier PIK3-remmers in ontwikkeling voor verschillende indicaties: gedatolisib, zovegalisib, tersolisib en buparlisib. De fase III studie (VICTORIA) van gedatolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant als tweedelijs behandeling bij HR+/HER2- gevorderde borstkanker (PIK3-CA wild type) is recent gepresenteerd op het ASCO-congres. Dit geneesmiddel is nog niet ingediend voor registratie bij de EMA. Het betreft een andere indicatie dan inavolisib. Zovegalisib i.c.m. fulvestrant als tweedelijsbehandeling bij HR+/HER2- gevorderde/gemetastaseerde borstkanker en een PIK3-mutatie wordt momenteel onder andere onderzocht in een fase III studie waarvan de resultaten nog niet naar buiten zijn gebracht. Tersolisib zit nog in een vroege fase van onderzoek (fase I/II). Buparlisib is in ontwikkeling voor de behandeling van PIK3-gemuteerde solide tumoren. Vanwege de brede scope ging dit middel gepaard met veel toxiciteit. Het programma is daarom grotendeels gestaakt.
- De meest toegepaste CDK4/6i in de eerstelijsbehandeling is momenteel palbociclib. Toch zijn er patiënten die, onder andere vanwege verschillende bijwerkingenprofielen, behandeld worden met een van de andere CDK4/6i's (ribociclib of abemaciclib). De registratiehouder van inavolisib heeft

aangegeven dat er een studie wordt gestart waarin inavolisib in combinatie met de andere twee CDK4/6i's en fulvestrant wordt onderzocht (*estimated completion date* volgens clinicaltrials.gov: 09-2030).

- De omzet voor inavolisib is nog niet bekend omdat het pas sinds halverwege 2025 op de markt is en in veel landen de vergoedingsaanvraag nog loopt.
- Inavolisib is beschikbaar in de Duitsland, de Verenigde Arabische Emiraten, de Verenigde Staten, Oostenrijk, China. In Canada, Frankrijk en Zwitserland is inavolisib beschikbaar door een early access programma tegen vertrouwelijke onderhandelde nettoprijs. In alle overige, door het Zorginstituut gevraagde landen (Australië, België, Ierland, Luxemburg, Noorwegen en het Verenigd Koninkrijk) wordt de vergoedingsaanvraag beoordeeld of wordt de vergoeding binnenkort aangevraagd.
- Voor de bestaande behandeling met CDK4/6-remmers palbociclib, ribociclib en abemaciclib is het patent nog niet verlopen. Naar verwachting verloopt het eerste patent halverwege 2028.
- Inavolisib wordt onderzocht in meerdere types borstkanker in verschillende combinaties.

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

Onze referentie

ACP133-6

Vraag/vragen aan de commissie

- 1 Heeft u alle argumenten om de pakketcriteria te wegen?
- 2 Wat is uw weging van deze argumenten?
- 3 Tot welk advies komt de commissie op basis van deze argumenten?

Geraadpleegde partijen

- Roche Nederland BV
- Borstkankervereniging Nederland
- Nationaal Borstkanker Overleg (NABON)
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten (NFK)
- Nederlandse Vereniging Medische Oncologie (NVMO)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- CieBOD

Bijlage(n)

- I Farmacotherapeutisch rapport
- II Budgetimpactanalyse
- III Farmaco-economische analyse
- IV ACP-tabel van registratiehouder



Farmacotherapeutisch rapport Inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant voor volwassen patiënten 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

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Colofon

Zaaknummer	2025020541
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	8
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	9
1.2.1	Aandoening	9
1.2.2	Symptomen en ernst	10
1.2.3	Overleving	11
1.2.4	Prevalentie en incidentie	11
1.2.5	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	11
1.2.6	Vergelijkende behandeling	14
1.2.7	Moment van PIK3CA screening	15
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	16
2.1	Vraagstelling	16
2.1.1	PICO	16
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	16
2.1.3	Uitskomsten en klinische relevantiegrenzen	16
2.2	Zoekstrategie	17
2.3	Selectiecriteria	18
3	Resultaten	19
3.1	Resultaten literatuursearch	19
3.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	19
3.3	Gunstige effecten interventie	20
3.3.1	Overige overwegingen	21
3.4	Ongunstige effecten	27
3.4.1	Overige overwegingen	28
3.5	Ervaring	28
3.6	Toepasbaarheid	29
3.7	Gebruiksgemak	30
4	Eindbeoordeling	31
4.1	Bespreking relevante aspecten	31
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	31
4.1.2	Werkingsmechanisme	31
4.1.3	Passend onderzoek argumenten	31
4.1.4	Effectiviteitsargumenten	31
4.1.5	Medische argumenten	32
4.1.6	Overige argumenten	32
4.1.7	Afweging relevante aspecten	32
4.2	Eindconclusie	32
	Bijlage 1: Zoekstrategie	33
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	34

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	35
Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	36
Bijlage 5: Baseline tabel	37
Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	38
Literatuur	41

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 Questionnaire</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
ET	ET
FU	<i>Follow up</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HER2	humaan epidermale groeifactorreceptor-2 gen
HR	<i>Hazard ratio</i>
HR+	hormoonreceptor-positieve borskanker
KvL	Kwaliteit van leven
LHRH	Luteïniserend hormoon- <i>'releasing'</i> hormoon
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NABON	Nationaal Borstkanker Overleg Nederland
OS	Algehele overleving (<i>overall survival</i>)
PFS	Progressievrije overleving (<i>progression-free survival</i>)
PIK3CA	<i>fosfatidylinositol-4,5-bisfosfaat-3-kinase catalytic subunit alpha</i>
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TTD	Tijd tot bevestigde verslechtering (<i>Time to Deterioration</i>)

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van inavolisib (Itovebi®) in combinatie met (i.c.m.) palbociclib en fulvestrant bij de behandeling van bij volwassen patiënten 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. Inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant is daarbij vergeleken met CDK4/6 remmer i.c.m. fulvestrant op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Er zijn verschillende soorten en stadia van borstkanker, die van invloed zijn op de prognose en mogelijke behandelingen. In dit dossier gaat het om een groep patiënten met hormoonreceptor (HR)-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Patiënten zijn dubbel belast met een slechte prognose door de aanwezigheid van een mutatie in het PIK3CA-gen en resistentie op endocriene (hormoon) therapie. De behandeling is daarom gericht op levensverlenging, behoud of verbetering van kwaliteit van leven en het verminderen van ziekte-gerelateerde symptomen.

De eerstelijnsbehandeling voor patiënten met HR+/HER2- gemetastaseerde borstkanker bestaat uit behandeling met endocriene therapie (hormoonbehandeling). De keuze voor het type endocriene therapie bestaat uit een aromataseremmer of fulvestrant. Bij patiënten met een agressief ziektebeloop kan een CDK4/6-remmer aan de endocriene therapie worden toegevoegd. Beschikbare CDK4/6-remmers zijn: palbociclib, ribociclib en abemaciclib. In de Nederlandse richtlijn wordt geen voorkeur uitgesproken voor een van de CDK4/6-remmers. Het Zorginstituut heeft in de beoordeling van abemaciclib geconcludeerd dat er geen sprake is van klinisch relevante verschillen in gunstige en ongunstige effecten van abemaciclib en de andere CDK4/6 remmers ribociclib en palbociclib en dat de keuze voor een bepaald middel gemaakt kunnen worden door de beroepsgroep. Het vroeg terugkomen van de borstkanker, al tijdens de behandeling met endocriene therapie of kort daarna, is geassocieerd met een slechte prognose. Dit betreft de patiëntengroep die in aanmerking komt voor inavolisib. Deze groep wordt in de huidige praktijk dus behandeld met endocriene therapie gecombineerd met een CDK4/6-remmer.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor inavolisib (Itovebi®) i.c.m. palbociclib en fulvestrant bij de behandeling van bij volwassen patiënten 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.

De effectiviteit van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant is onderzocht in een multicenter, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie (INAVO120-studie). Deze studie laat een klinisch relevant langere overleving zien van 7 maanden in de behandelde groep ten opzichte van placebo. Op basis van ongepubliceerde gegevens over de kwaliteit van leven, lijkt deze niet negatief te worden beïnvloed. Behandeling met inavolisib gaat gepaard met ernstige bijwerkingen en mogelijk meer stakers. Ondanks dat er meer ongunstige effecten optreden, lijkt dit niet te leiden tot een verslechtering op kwaliteit van leven.

Om te bepalen of patiënten in aanmerking komen voor inavolisib, moet eerst bepaald worden of zij een PIK3CA-mutatie hebben. In Nederland wordt een moleculaire test standaard gedaan op tumorweefsel; in de studie was de moleculaire test vooral gedaan op ctDNA (plasma). Hierbij is het van belang dat testen op tumorweefsel tot dezelfde selectie van patiënten met een PIK3CA-mutatie leidt als wanneer getest wordt op ctDNA, oftewel dat de testen concordant zijn.

Wanneer blijkt dat ctDNA-analyse en tumorweefselanalyse dezelfde patiënten aanwijzen, dan kan worden aangenomen dat het behandel-effect van inavolisib i.c.m. een CDK4/6-remmer en fulvestrant— gebaseerd op testen in tumorweefsel — ook geldt voor patiënten bij wie de mutatie via ctDNA wordt vastgesteld. In de literatuur wordt een concordantie van ongeveer 70–80% beschreven tussen testen op tumormateriaal en ctDNA. Er zijn aanwijzingen dat dit toeneemt in de gevorderde setting. Het zorginstituut vindt deze concordantie in dit geval acceptabel mede omdat de weefseltest sensitiever is dan de ctDNA test. Indien gekozen wordt voor PIK3CA mutatieanalyse op basis van ctDNA zijn er geen concordantie problemen en zijn de resultaten van de studie representatief voor de Nederlandse praktijk.

Momenteel wordt in de eerste lijn nog niet getest op de PIK3CA-mutatie. Deze test wordt nu pas aanbevolen bij HR+/HER2- gemetastaseerde borstkanker met progressie na eerstelijnsbehandeling om patiënten te selecteren voor alpelisib en fulvestrant in de tweede lijn. De test moet dus vervroegd worden naar vóór de eerstelijnsbehandeling, wat een aanpassing van het diagnostische landschap vereist. De CieBOD zal hierover een advies uitbrengen voor de selectie van patiënten voor inavolisib in de eerste lijn.

Vanwege de klinisch relevante overlevingswinst in deze groep waar de prognose zeer slecht is, concludeert het Zorginstituut dat inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten 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. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van behandeling met een CDK4/6-remmer en fulvestrant.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 8 juni 2026.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant bij volwassen patiënten 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 t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Inavolisib (Itovebi®)

Type toedieningsvorm^[1]: Systemisch, oraal (inavolisib en palbociclib),
Systemisch, intramusculair (fulvestrant)

Geregistreerde indicatie^[1]: Inavolisib, in combinatie met palbociclib en fulvestrant, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale receptor-2 (HER2)-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling.

Patiënten die eerder zijn behandeld met een CDK4/6-remmer in de (neo)adjuvante setting moeten een interval hebben gehad van ten minste 12 maanden tussen het stoppen van behandeling met een CDK4/6-remmer en de detectie van recidief.

Bij pre-/perimenopauzale vrouwen en bij mannen moet endocriene therapie worden gecombineerd met een luteïniserend hormoon-‘releasing’ hormoon (LHRH)-agonist om ovariële suppressie te bereiken.

Claim van de registratiehouder: Inavolisib in combinatie met palbociclib en fulvestrant heeft bij volwassen patiënten met een 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, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van een CDK4/6-remmer met fulvestrant.

Doseringsadvies: De aanbevolen dosis inavolisib is 9 mg eenmaal daags oraal ingenomen, met of zonder voedsel. Het wordt aanbevolen dat patiënten behandeld worden met inavolisib tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Voor het beheersen van bijwerkingen kan een tijdelijke onderbreking, een dosisverlaging of het staken van behandeling met inavolisib nodig zijn. Aanbevolen is een eerste dosisverlaging naar 6 mg per dag en bij een tweede dosisverlaging door te gaan met een dosis van 3 mg per dag. De behandeling met inavolisib moet definitief worden gestaakt als de patiënt de dagelijkse dosis van 3 mg niet kan verdragen.

Samenstelling: Itovebi® is beschikbaar in tabletten met 3 of 9 mg inavolisib. Elke filmomhulde tablet bevat ook respectievelijk 22 en 66 mg lactose.

Werkingsmechanisme:

Inavolisib, palbociclib en fulvestrant vormen samen een gerichte combinatietherapie voor HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker met een PIK3CA-mutatie. De behandeling pakt gelijktijdig drie belangrijke oncogene routes aan die essentieel zijn voor tumorgroei en resistentie. Fulvestrant schakelt de hormoonafhankelijke oestrogeensignaleringsroute uit door de oestrogenreceptor af te breken. Palbociclib remt de celcyclusroute via CDK4/6-inhibitie en voorkomt daarmee proliferatie van tumorcellen. Inavolisib blokkeert en degradeert gemuteerd PI3Ka en onderdrukt zo de PI3K-AKT-mTOR-overlevingsroute, een belangrijke oorzaak van endocriene resistentie. Door deze drievoudige, complementaire remming ontstaat een synergistisch effect met verbeterde en duurzamere tumorcontrole.

Bijzonderheden:

In augustus 2025 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport inavolisib in de 'sluis' geplaatst.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Mammacarcinoom (borstkanker) is de meest gediagnostiseerde vorm van kanker bij vrouwen, en verantwoordelijk voor de meeste gevallen van overlijden ten gevolge van kanker wereldwijd. Het ontstaat in de melkklieren (lobuli) of melkbuisjes (ductuli) van de borst. Als de tumor zich beperkt tot de lobuli of ductuli is de tumor non-invasief en spreekt men van respectievelijk lobulair carcinoma in situ (LCIS) en ductaal carcinoma in situ (DCIS).

De borstkanker is invasief wanneer de tumor zich in het omliggende borstweefsel heeft verspreid. Tumorcellen kunnen dan lymfevaten en bloedvaten penetreren, waardoor metastasering kan plaatsvinden; mogelijk al voor ontdekking van de primaire tumor.

Vroege borstkanker

Borstkanker wordt "vroeg" genoemd wanneer nog geen metastasering op afstand heeft plaatsgevonden. Er wordt dan gesproken van stadium I-II-III borstkanker. De behandelintentie is curatief. Bij vroege borstkanker is een belangrijk behandeldoel het voorkomen van recidieven of metastasen op afstand. Dit vergroot de kans op genezing.

HER2- en HR-expressie

Het humaan epidermale groeifactorreceptor-2 gen (HER2) komt tot overexpressie in ongeveer 15-20% van de borsttumoren. HER2 behoort tot de humaan epidermale groeifactor receptor groep, die bestaat uit vier receptoren met tyrosine kinase activiteit. Deze receptoren reguleren cellulaire processen als proliferatie, celmotiliteit en overleving. De HER2-receptor is een membraaneiwit dat betrokken is bij de groei en deling van tumorcellen. Bij carcinomen met HER2 over-expressie is deze receptor in overmaat aanwezig. De aan- of afwezigheid van HER2-receptoren is een belangrijke prognostische factor en heeft consequenties voor de keuze van de behandeling. Een andere factor die van belang is voor de diagnose en keuze van behandeling, is de overexpressie van hormoonreceptoren (progesteron en oestrogeen). Patiënten met HER2-negatieve borstkanker kunnen daarnaast ook hormoonreceptorpositief (HR+) zijn; deze kenmerken kunnen dus gelijktijdig voorkomen.

PIK3CA

Een mutatie in *fosfatidylinositol-4,5-bisfosfaat-3-kinase catalytic subunit alpha* (PIK3CA) komt voor bij ongeveer 40%-44% van de HR+/HER2-negatieve borstkankerpatiënten en zorgt ervoor

dat de tumor sneller groeit. Het wordt geassocieerd met een agressiever beloop en verminderde werking van standaard hormoontherapie.^[2]¹

In dit dossier gaat het om volwassen patiënten met *PIK3CA*-gemuteerde, HR+/HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene therapie (ET).

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Vroege borstkanker

Vroege borstkanker veroorzaakt vaak weinig klachten. Het meest voorkomende alarmsymptoom is een nieuw, vast en meestal niet-pijnlijk knobbeltje in de borst, vaak door de patiënt zelf ontdekt. Andere verdachte signalen zijn veranderingen in de vorm of contour van de borst, intrekking van tepel of huid, roodheid of zwelling, en een sinaasappelhuid-aspect. Spontane unilaterale bloederige tepeluitvloed kan eveneens wijzen op maligniteit. Soms zijn vergrote okselklieren het eerste teken. Veel borstkankers in dit stadium worden gevonden via het bevolkingsonderzoek, nog vóór er zichtbare of voelbare afwijkingen zijn.

Lokaal gevorderde borstkanker

Lokaal gevorderde borstkanker geeft duidelijkere en ernstigere lokale symptomen. Patiënten presenteren zich vaak met een grotere tumor, die soms pijnlijk kan zijn, en duidelijke huidveranderingen zoals roodheid, zwelling, oedeem, sinaasappelhuid, ulceraties of intrekking van huid of tepel. Daarnaast kunnen palpabele, soms gefixeerde lymfeklieren in de oksel of supraclaviculaire gebied aanwezig zijn. Een agressieve subvorm is inflammatoire borstkanker, gekenmerkt door snel toenemende roodheid, warmte en zwelling van (een groot deel van) de borst. Deze symptomen wijzen op uitgebreide lokale ziekte, maar nog zonder aangetoonde afstandsmetastasen.

Gemetastaseerde borstkanker

In de vroege fase van metastasering hebben veel patiënten weinig of geen klachten. Naarmate metastasen groeien, ontstaan symptomen die sterk afhangen van de locatie van de uitzaaiingen. Dit kunnen pijnklachten zijn, maar ook opgezwollen lymfeklieren rondom borst, sleutelbeen en in de hals of oksels, veranderingen in gevoel armen of benen, hoestprikkel of moeheid.^[3] Botmetastasen – bijzonder frequent bij HR+/HER2- borstkanker ^[4] – veroorzaken botpijn, wervelinzakking of pathologische fracturen. Longmetastasen geven kortademigheid of hoest, levermetastasen leiden tot buikklachten en toenemende vermoeidheid, terwijl hersenmetastasen hoofdpijn, neurologische uitval of gedragsveranderingen kunnen veroorzaken. Daarnaast komen algemene klachten zoals moeheid, slaapproblemen, opvliegers en achteruitgang in belastbaarheid vaak voor en kunnen deze het dagelijks functioneren aanzienlijk beperken.^[5] ^[6] Metastasering komt vaak aan het licht naar aanleiding van deze klachten of bij controle of screeningsonderzoek.

Gemetastaseerd en endocriene resistentie

Wanneer HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker endocriene resistentie ontwikkelt, verergert het ziektebeloop doorgaans sneller. De tumor groeit ondanks endocriene therapie, wat leidt tot toenemende klachten zoals pijn, functieverlies en een dalende kwaliteit van leven. De prognose is minder gunstig dan bij endocrien gevoelige ziekte, met een duidelijk kortere mediane overleving. Bij patiënten met *PIK3CA*-gemuteerde ziekte is sprake van een nog agressiever beloop, met kortere progression-free survival (PFS) en overall survival (OS) dan bij patiënten zonder deze mutatie. Deze genetische achtergrond gaat gepaard met een snellere progressie, een grotere symptoomlast, waaronder toename van pijn, meer beperkingen in het dagelijks functioneren, wat leidt tot een verdere afname van kwaliteit van leven.^[7]

¹ Zie KNT-lijst: [KNT-lijst-Mammacarcinoom v3 2025-07-09.pdf](#)
DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport Inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant voor volwassen patiënten 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 | 24 JULI 2026 | 2025020541

1.2.3 Overleving

De overleving van borstkanker is afhankelijk van het stadium op het moment van diagnose. De 10-jaarsoverleving voor stadium I, II, III en IV is respectievelijk 95%, 83%, 58% en 7%. De 5-jaarsoverleving voor alle stadia samen is 88%. HR+/HER2- patiënten met een hoog recidiefrisico hebben ondanks de huidige standaardbehandeling(en) een 5-jaarsrecidiefrisico van 22%. [8]

Patiënten met endocrien-resistente HR+/HER2- gemetastaseerde borstkanker hebben een kortere overleving dan endocrien-gevoelige patiënten, met een mediane overleving van 27,2 tot 38,4 maanden versus 43,2 maanden. [9] Uit een meta-analyse, waarin gegevens uit meerdere gerandomiseerde klinische studies werden samengevoegd, blijkt dat patiënten met een PIK3CA-mutatie een 1,8 maanden kortere mediane PFS (95%BI -3,4 tot -0,1) en een 8,4 maanden kortere mediane OS hebben (95%BI -13,4 tot -3,5) ten opzichte van patiënten zonder een PIK3CA-mutatie. [2]

1.2.4 Prevalentie en incidentie

Volgens gegevens uit de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) werden er in 2024 15.572 mensen gediagnosticeerd met invasief borstkanker. Ongeveer 75% van de patiënten met borstkanker heeft HR+/HER2- borstkanker en 93% heeft vroeg stadium borstkanker (stadium I-III). Ongeveer 40% van deze patiënten heeft een mutatie in PIK3CA.

1.2.5 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Het huidige behandelandschap voor HR+/HER2- gemetastaseerde borstkanker is beschreven in de NABON/NIV Richtlijn Borstkanker^[10] en in de ESMO breast cancer guideline.^[11, 12] Daarnaast heeft de commissie BOM (CieBOM) adviezen uitgebracht over behandelingen binnen deze indicatie.

In de Nederlandse richtlijn wordt momenteel nog geen specifiek behandeladvies onderscheiden op basis van PIK3CA-mutatiestatus; de beschreven behandeladviezen worden gevolgd ongeacht de PIK3CA-status. De ESMO-richtlijn bevat daarentegen wel een specifiek advies voor deze patiëntenpopulatie.

NABON/NIV-richtlijn Borstkanker

Behandeling vroege HR+/HER2- borstkanker

Volgens de Nederlandse NABON/NIV-richtlijn Borstkanker worden patiënten met vroege HR+/HER2- borstkanker behandeld met een operatie, vaak gevolgd door bestraling en eventueel gecombineerd met chemotherapie. Meestal volgt daarna behandeling met endocriene therapie (hormoontherapie) voor een periode van 5 jaar, met mogelijkheid tot verlenging tot 10 jaar bij patiënten met een verhoogd recidiefrisico. Hierbij zijn verschillende opties mogelijk: behandeling met tamoxifen gedurende 5 jaar, of een sequentiële behandeling met tamoxifen (2-3 jaar) gevolgd door behandeling met een aromataseremmer (2-3 jaar), of omgekeerd.

De keuze voor het type endocriene therapie hangt af van de menopauzale status van de vrouw. In de regel worden premenopauzale patiënten behandeld met tamoxifen en postmenopauzale patiënten met een sequentie van aromataseremmer en tamoxifen. Bij premenopauzale patiënten kan endocriene therapie eventueel gecombineerd worden met ovariële suppressie (LHRH-agonist).

Het type endocriene therapie dat is ingezet in de adjuvante setting, is relevant bij de keuze voor systemische therapie in de gemetastaseerde setting.

Behandeling lokaal gevorderde HR+/HER2- borstkanker

Bij lokaal gevorderde, niet-gemetastaseerde borstkanker wordt volgens de Nederlandse richtlijn een combinatie van systemische therapie, chirurgie en radiotherapie toegepast. Voor HR+/HER2- tumoren kan neoadjuvante endocriene therapie worden overwogen.

Behandeling gemetastaseerde borstkanker

In de Nederlandse NABON/NIV-richtlijn Borstkanker worden patiënten met HR+/HER2-gemetastaseerde borstkanker in principe behandeld met endocriene therapie, tenzij er sprake is van een (dreigende) viscerale crisis of bewezen endocriene resistentie; dan is chemotherapie aangewezen. De keuze voor endocriene therapie wordt wederom bepaald door de menopauzale status van de vrouw. Ook het type en de duur van eerder gegeven adjuvante endocriene therapie is belangrijk, en het interval sinds afronding van adjuvante therapie.

In de gemetastaseerde setting wordt behandeling met endocriene therapie bij premenopauzaal patiënten, altijd gecombineerd met ovariële suppressie. Eerstelijns endocriene therapie kan bestaan uit:

- niet-steroïdale aromataseremmers (anastrozol, letrozol),
- steroïdale aromataseremmers (exemestaan),
- Selectieve oestrogeen receptormodulator (SERM, tamoxifen)
- Selectieve oestrogeenreceptordegrader (SERD, fulvestrant)

Endocriene therapie kan gecombineerd worden met een CDK4/6-remmer (palbociclib, ribociclib, abemaciclib). De richtlijn spreekt géén voorkeur uit voor een specifieke CDK4/6-remmer. Hierbij is relevant te benoemen dat het behandelingslandschap in Nederland aangepast is op basis van de SONIA-studie. Deze studie liet zien dat het direct toevoegen van een CDK4/6-remmer aan endocriene therapie geen betere progressievrije overleving gaf dan wanneer deze pas later werd ingezet. Ook kwaliteit van leven en algehele overleving verschilden niet. Omdat uitgestelde inzet even effectief is, minder bijwerkingen en ziekenhuisbezoeken geeft en kosten bespaart, wordt in Nederland de CDK4/6-remmer nu pas in een latere lijn gestart.

De optimale volgorde van endocriene therapie en na eerste lijn is niet vastgesteld.

Behandeling gemetastaseerde borstkanker met endocriene resistentie

Endocriene resistentie

Primaire endocriene resistentie wordt gedefinieerd als:

- recidief tijdens adjuvante endocriene therapie, of
- recidief binnen 12 maanden na afronding daarvan.

Behandeling bij snel recidief of resistentie (zonder viscerale crisis)

Endocriene therapie blijft mogelijk, meestal i.c.m. een CDK4/6-remmer.

- Na eerdere aromataseremmer kan overstapt worden op fulvestrant bij voorkeur gecombineerd met een CDK4/6-remmer, afhankelijk van een eerdere blootstelling en klinische context.
- Na eerdere tamoxifenbehandeling wordt doorgaans overgestapt op een aromataseremmer meestal gecombineerd met een CDK4/6-remmer, afhankelijk van voorgeschiedenis en patiëntkenmerken.
- Na eerdere aromataseremmer kan ook overstapt worden op fulvestrant i.c.m. CDK4/6-remmer.

Tweede lijn en verder

- Endocriene therapie zoals bovenstaand.
- Bij progressie op een non-steroïdale aromataseremmer is everolimus plus exemestaan een effectieve optie, vooral na eerdere CDK4/6-remmerprogressie, maar met een hoger toxiciteitsprofiel.
- In uitzonderlijke situaties kunnen farmacologische doseringen oestrogenen of androgenen worden overwogen.

Tabel 1. Endocriene behandeling in de eerste en tweede lijn bij gemetastaseerde borstkanker

Endocriene lijn	Premenopauzaal	Postmenopauzaal
Eerste lijn	Als bij postmenopauzaal, met toevoeging van ovariële suppressie*	Niet-steroidale aromataseremmers* Steroidale aromataseremmers* Fulvestrant* Tamoxifen
Tweede lijn en later**	Als bij postmenopauzale patiënten	Anti-oestrogenen

* Endocriene therapie al dan niet i.c.m. een CDK4/6 remmer

** Indien exemestane: al dan niet i.c.m. everolimus

NB: Er zijn onvoldoende gegevens over de optimale volgorde van endocriene interventie in de derde lijn. In uitzonderlijke situaties kan nog overwogen worden farmacologische doseringen oestrogenen of androgenen te geven.

PIK3CA-mutatie

De commissie BOM (CieBOM) (NVMO) heeft 3 adviezen uitgebracht over behandelingen die ingezet kunnen worden bij de behandeling van patiënten met HR+ HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker met progressie tijdens of na endocriene therapie en een PIK3CA mutatie.^[13, 14, 15]

De CieBOM heeft in 2020 op basis van de resultaten van de SOLAR-1 studie een positief advies uitgebracht voor alpelisib i.c.m. fulvestrant bij patiënten met een aangetoonde PIK3CA-mutatie; daarom is het bepalen van PIK3CA-mutatiestatus aangewezen wanneer behandeling met alpelisib wordt overwogen. Bij aanwezigheid van een PIK3CA-mutatie kan worden gekozen voor alpelisib i.c.m. fulvestrant als vervolglijn in de palliatieve setting. Deze behandeling is geassocieerd met verbetering van de progressievrije overleving ten opzichte van fulvestrant alleen, maar gaat gepaard met relevante toxiciteit (o.a. hyperglykemie, huiduitslag, gastro-intestinale bijwerkingen), waardoor zorgvuldige patiëntselectie, monitoring en voorlichting noodzakelijk zijn. Voor inzet van alpelisib moet een PIK3CA-mutatie met een gevalideerde moleculaire test zijn aangetoond in tumorweefsel of — als geen geschikt weefsel beschikbaar is — in circulerend tumor-DNA (ctDNA) uit plasma (volgens Farmacotherapeutisch Kompas). De keuze voor next-generation sequencing (NGS) dan wel gerichte mutatieanalyse en de uitvoering van de diagnostiek volgen de algemene Nederlandse richtlijn Moleculaire tumordiagnostiek; het CieBOM-advies specificeert dit niet.

De CieBOM heeft in maart 2025 advies uitgebracht over capivasertib bij het irresectabel of gemetastaseerd HR+ mammacarcinoom die eerder behandeld werden met een aromataseremmer met of zonder een CDK4/6remmer. Deze behandeling is geassocieerd met verbetering van de progressievrije overleving ten opzichte van fulvestrant alleen. De indicatie voor capivasertib is ruimer dan voor alpelisib, namelijk voor patiënten met een *PIK3CA*, *AKT* of *PTEN*-gemuteerde tumor. De mutatiestatus van de AKT-sigtaaltransductieroute kan met NGS worden bepaald op tumormateriaal. Capivasertib bevindt zich momenteel in de sluis. Het EMA-label specifiek is voor capivasertib i.c.m. fulvestrant.

De CieBOM heeft in december 2025 een advies uitgebracht over inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant, een PIK3CA-remmer, bij patiënten met een *PIK3CA*-gemuteerd, HR+ ,/HER2- gemetastaseerd of lokaal gevorderd mammacarcinoom met progressie tijdens of binnen een jaar na afronden van adjuvante endocriene therapie. Er wordt een toename in de mediane PFS gezien met behandeling met inavolisib met palbociclib en fulvestrant ten opzichte van placebo met palbociclib en fulvestrant.

ESMO-richtlijn

Vroege borstkanker

In de vroege HR+/HER2- borstkanker-setting sluiten de ESMO-aanbevelingen aan bij de Nederlandse richtlijn. De behandeling bestaat uit chirurgie, radiotherapie waar dat geïndiceerd is, en zo nodig (neo)adjuvante chemotherapie. Endocriene therapie blijft de standaard en wordt doorgaans vijf jaar gegeven, met verlenging tot tien jaar voor patiënten met een verhoogd recidiefrisico. De keuze voor tamoxifen of een aromataseremmer wordt afgestemd op de menopauzale status, en de volgorde of combinatie in de tijd kan flexibel worden bepaald.

Lokaal gevorderde borstkanker

Bij lokaal gevorderde HR+/HER2- borstkanker hanteert ESMO een multimodale strategie, waarin systemische therapie, chirurgie en radiotherapie gecombineerd worden. Neoadjuvante endocriene therapie kan worden overwogen, vooral bij postmenopauzale patiënten of wanneer sprake is van een laag-proliferatieve tumor. Deze aanpak komt overeen met de Nederlandse aanbevelingen.

Gemetastaseerde borstkanker

In het gemetastaseerde stadium verschillen de ESMO en Nederlandse richtlijn. ESMO adviseert standaard te starten met endocriene therapie in combinatie met een CDK4/6-remmer, zolang er geen viscerale crisis is en endocriene behandeling passend blijft. Bij progressie vormt fulvestrant een belangrijke vervolglijn, vaak in combinatie met een doelgericht middel dat wordt gekozen op basis van relevante biomarkers. Het hergebruik van een CDK4/6-remmer na progressie wordt in de ESMO-richtlijn niet als standaard aanbevolen, maar kan in specifieke situaties overwogen worden. De keuze van verdere lijnen hangt af van eerdere endocriene therapie en beschikbare biomarkers, zoals PIK3CA-, AKT1- of PTEN-mutaties. Premenopauzale patiënten krijgen altijd ovariële suppressie naast endocriene therapie; voor postmenopauzale patiënten wordt gekozen op basis van hun behandelgeschiedenis.

In Nederland wordt op grond van de SONIA-studie de inzet van CDK4/6-remmers zoveel mogelijk uitgesteld tot latere lijnen, omdat vroege toevoeging geen aantoonbare winst liet zien voor PFS of OS, terwijl latere inzet minder toxiciteit en zorglast geeft. Bij patiënten die uitzaaiingen ontwikkelden tijdens of vlak na adjuvante behandeling met endocriene therapie, kan wel gekozen worden voor inzet van een CDK4/6-remmer in de eerste lijn. ESMO handhaaft juist vroege inzet in de eerste lijn.

Gemetastaseerd en endocriene resistentie

De definitie van endocriene resistentie is vergelijkbaar in beide richtlijnen. Wanneer progressie optreedt tijdens tamoxifen of een aromataseremmer, blijft volgens ESMO fulvestrant in combinatie met een CDK4/6-remmer de voorkeursoptie. In vervolglijnen vormt moleculaire diagnostiek een belangrijk sturend element. ESMO beveelt vroege en brede toepassing van NGS of gerichte testen aan, zowel op tumorweefsel als via ctDNA, om gerichte behandelingen mogelijk te maken. Nederland gebruikt deze diagnostiek selectiever en gekoppeld aan daadwerkelijke beschikbaarheid en vergoeding van doelgerichte middelen.

Bij PIK3CA-mutaties verwijst ESMO naar de combinatie alpelisib in combinatie met fulvestrant in tweede of latere lijn; voor alteraties in de AKT-route (PIK3CA/AKT1/PTEN) is capivasertib in combinatie met fulvestrant een relevante keuze na ten minste één eerdere endocriene therapielijns.^[11] Inavolisib is nog niet formeel opgenomen in de ESMO Living Guideline vanwege het tijdstip van publicatie, maar wordt door ESMO wel gezien als optie nu het door EMA/FDA is geregistreerd in combinatie met palbociclib in combinatie met fulvestrant in de eerste lijn voor PIK3CA-gemuteerde tumoren.^[2]

1.2.6 Vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling is een CDK4/6-remmer (palbociclib of ribociclib of abemaciclib) en fulvestrant. Hierna wordt toegelicht waarom dit de relevante vergelijkende behandeling is in de Nederlandse praktijk.

Er wordt niet vergeleken met andere PIK3-remmers omdat de plaatsbepaling van inavolisib (eerste lijn) anders is dan die van alpelisib of capivasertib (vanaf de tweede lijn). Daarom wordt vergeleken met de standaardbehandeling van patiënten die een recidief ervaren tijdens adjuvante therapie of binnen 12 maanden na einde van de adjuvante endocriene therapie. Bij HR+ HER2- gemetastaseerd mammacarcinoom is de keuze voor endocriene therapie afhankelijk van eerdere adjuvante behandeling. Bij een recidief op een aromataseremmer wordt fulvestrant aanbevolen, bij voorkeur i.c.m. een CDK4/6-remmer (palbociclib, ribociclib of abemaciclib). Bij een recidief na tamoxifen is een aromataseremmer doorgaans geïndiceerd, al dan niet i.c.m. een CDK4/6-remmer. Maar ook behandeling met fulvestrant i.c.m. een CDK4/6-remmer is een optie. De beroepsgroep stelt dat zij fulvestrant nu 'bewaren' voor een latere behandelingslijn in combinatie met alpelisib en dat dit bij beschikbaar komen van inavolisib niet meer nodig is. Daarom wordt vergeleken met een CDK4/6-remmer en fulvestrant.

In de Nederlandse richtlijn wordt geen voorkeur uitgesproken voor een van de CDK4/6-remmers. Het Zorginstituut heeft in de beoordeling van abemaciclib geconcludeerd dat er geen sprake is van klinisch relevante verschillen in gunstige en ongunstige effecten van abemaciclib en de andere CDK4/6 remmers ribociclib en palbociclib en dat de keuze voor een bepaald middel gemaakt kunnen worden door de beroepsgroep.^[8] De vergelijkende behandeling is daarom een CDK4/6-remmer (palbociclib of ribociclib of abemaciclib) i.c.m. fulvestrant.

1.2.7 *Moment van PIK3CA screening*

Patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HR+HER2- borstkanker, kunnen worden gescreend voor de *PIK3CA*-mutatie. Dit is af te leiden uit de lijst klinisch noodzakelijke targets (KNT) Mammacarcinoom² die stelt dat op *PIK3CA* mutatie getest kan worden om patiënten te selecteren voor alpelisib i.c.m. fulvestrant in de tweede lijn.

De *PIK3CA* mutatie wordt doorgaans getest met NGS. Op dit moment is er nog geen doelgerichte behandeling met een PIK3-remmer in de eerste lijn beschikbaar. Daarom vindt screening voor de *PIK3CA*-mutatie nu nog plaats gedurende de eerstelijnsbehandeling met een CDK4/6-remmer, dan wel vlak na progressie op behandeling in de eerste lijn. Voor een deel van de patiënten met HR+/HER2- borstkanker, namelijk de patiënten die op of binnen 12 maanden na adjuvante endocriene behandeling progressie vertonen, zal de *PIK3CA*-mutatiescreening eerder moeten plaatsvinden wanneer de inavolisib-combinatie beschikbaar komt, namelijk vóór de start van de eerstelijnsbehandeling. Patiënten worden getest wanneer ingeschat wordt dat binnen enkele maanden een behandeling met een PIK3-remmer geïndiceerd kan zijn. Testen op een *PIK3CA*-mutatie voor de behandeling met capivasertib en inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant zijn nog niet opgenomen in de KNT-lijst Mammacarcinoom.

² Deze KNT-lijst is tripartite is vastgesteld (versie 2024-2, d.d. 20/03/2024)

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet inavolisib (Itovebi®) i.c.m. palbociclib en fulvestrant voor volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling.
Interventie	Inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant
Controle-interventie	CDK4/6-remmer (palbociclib, ribociclib of abemaciclib) en fulvestrant.
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> - Algehele overleving (cruciaal) - Kwaliteit van leven (cruciaal) <u>Ongunstige effecten</u> - Ernstige ongunstige effecten (cruciaal) - Stakers wegens ongunstige effecten (cruciaal)
Relevante follow-up duur	Minimaal 2 jaar. De mediane overleving van deze patiëntengroep met de standaardbehandeling is 27 maanden.

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat de optimale studieopzet een gerandomiseerde studie is, waarin inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant wordt vergeleken met de standaardbehandeling.

2.1.3 Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen

Afstandsmetastasen bij borstkanker impliceren een palliatieve behandelsetting, waarbij de ziekte niet curatief behandelbaar is. De behandeling is primair gericht op levensverlenging, behoud of verbetering van kwaliteit van leven en het verminderen van ziekte-gerelateerde symptomen.

Algehele overleving

Cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. Hiervoor kan algehele overleving (OS) worden gemeten. Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak, beschouwen we als een

surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald met de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)-criteria. Als er gegevens over OS beschikbaar zijn, zal rapportage van PFS slechts descriptief zijn en niet met GRADE beoordeeld worden.

Klinische relevantiegrens: Bij gebrek aan een klinische relevantiegrens die door de beroepsgroep gedragen wordt, worden de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling gehanteerd. De OS in deze groep patiënten behandeld met de huidige standaardbehandeling is langer dan 12 maanden. De grens voor palliatieve behandeling waarbij de mediane OS > 12 maanden in de controlegroep is:

- Winst OS > 16 weken en HR < 0,70;
- Winst PFS > 16 weken en HR < 0,70.

Kwaliteit van leven

Een andere cruciale uitkomstmaat is de kwaliteit van leven. Kwaliteit van leven kan gemeten worden met algemene kwaliteit van leven vragenlijsten en ziekte specifieke vragenlijsten.

Algemene kwaliteit van leven kan gemeten worden met de *EuroQol Quality of Life Scale* (EQ-5D). Dit is een veelgebruikte vragenlijst om de gezondheidstoestand en kwaliteit van leven bij patiënten te meten. De EQ-5D-5L is een instrument voor het meten van algemene gezondheidstoestand, bestaande uit twee delen: een beschrijvend deel van de gezondheidstoestand en een Visuele Analoge Schaal (EQ-VAS). Het beschrijvende deel omvat vijf dimensies: mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie. Patiënten beoordelen elke dimensie op een vijfpuntsschaal (1 tot 5). De EQ-VAS meet de zelfbeoordeelde algehele gezondheid op een visuele analoge schaal waarvan de uiteinden zijn gelabeld als 'slechtste gezondheid die je je kunt voorstellen' tot 'beste gezondheid die je je kunt voorstellen'.

De ziekte specifieke kwaliteit van leven kan beoordeeld worden aan de hand van de EORTC QLQ-C30. De EORTC QLQ-C30 is een oncologie-specifiek instrument dat bestaat uit een *Global Health Status* (GHS) schaal, 5 functionele schalen (fysiek -, rol -, cognitief -, emotioneel - en sociaal functioneren), 3 symptoom schalen (vermoeidheid, pijn, misselijkheid/braken) en 6 alleenstaande items (dyspneu, gebrek aan eetlust, slaapstoornissen, constipatie, diarree, financiële gevolgen ziekte/behandeling), allen gescoord van 0 tot 100. Voor de GHS en functionele schalen, geeft een hogere score een betere kwaliteit van leven weer. Voor de symptoom schalen en alleenstaande items is dit omgekeerd.

Klinische relevantiegrens: Het minimale klinisch relevante voor de EQ-5D binnen kanker is 0,08 voor verbetering en 0,10 voor verslechtering. Het MCID voor EORTC QLQ-C30 is 8 punten voor verbetering en 12 punten voor verslechtering.^[16]

Ernstige ongunstige effecten

Het Zorginstituut beoordeelt de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en de stakers als gevolg van ongunstige effecten als cruciale uitkomstmaten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in februari 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over inavolisib i.c.m.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport Inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant voor volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, hormoonreceptor (HR)-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief of binnen 12 maanden na het voltooiën van adjuvante endocriene behandeling | 24 JULI 2026 | 2025020541

Pagina 17 van 42

palbociclib en fulvestrant bij volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/, HER2-, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant bij volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.
- Engelstalige artikelen

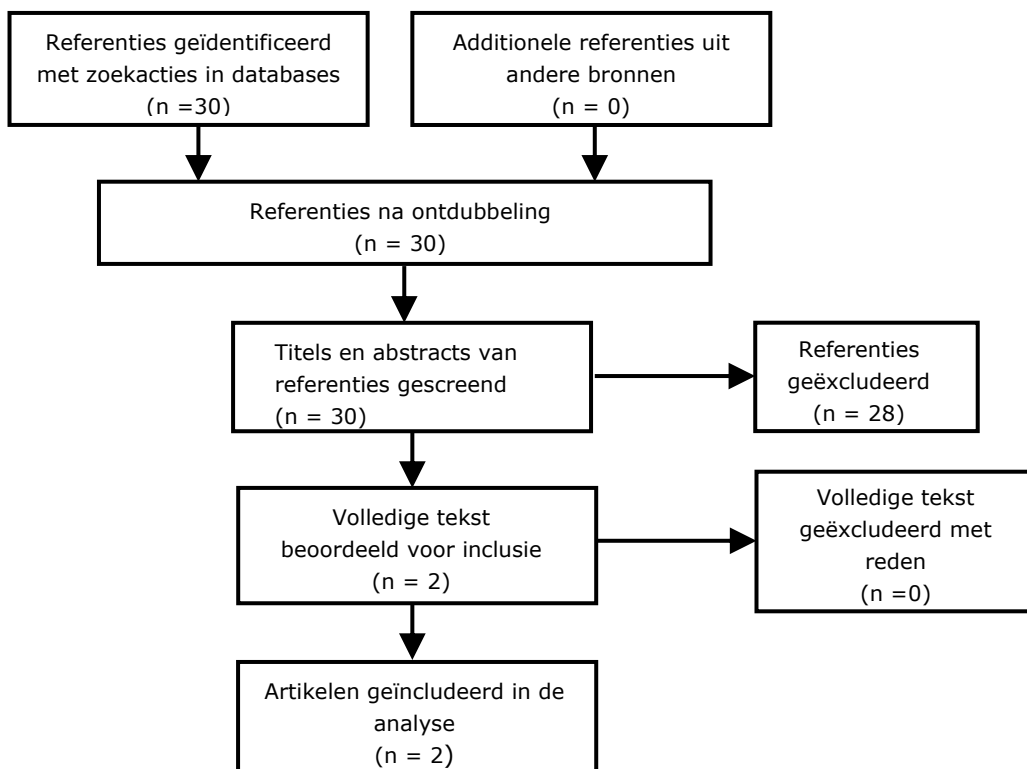
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen; abstracts
- Beschouwende artikelen (Expert opinions, Niet systematische reviews)
- Case report

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 30 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De INAVO120-studie betreft een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde fase III klinische studie die aansluit bij de PICO uit tabel 4. Hiervan zijn twee publicaties van Turner *et al.* (2024) en Jhaveri *et al.* 2025^[17, 18]. Ook zijn de EPAR en SmPC van inavolisib geraadpleegd.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

De INAVO120-studie^[18] is een fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter studie³. Het onderzoek evalueerde de effectiviteit en veiligheid van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant bij patiënten met HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker en een PIK3CA-mutatie.

Het primaire doel van de studie was het vaststellen van een verbetering in progressievrije overleving ten opzichte van standaardbehandeling met palbociclib en fulvestrant. Secundaire

³ China, Russia, Spain, Republic of Korea, Thailand, United States, Canada, Italy, Poland, Turkey, France, Taiwan, Ukraine, Australia, Greece, Hungary, Singapore, Hong Kong, Germany, Malaysia, United Kingdom, Argentina, Portugal, Georgia Republic, Belgium, Denmark, Brazil, New Zealand

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport Inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant voor volwassen patiënten 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 | 24 JULI 2026 | 2025020541

doelen omvatten onder andere algehele overleving, objectieve respons, klinische baten en het veiligheidsprofiel.

De studie includeerde vrouwen (pre-, peri- of postmenopauzaal) en mannen met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2-, lokaal gevorderde of uitgezaaide borstkanker. De belangrijkste toelatingscriteria waren:

- ziekte die terugkwam of voortschreed tijdens of binnen 12 maanden na het beëindigen van adjuvante ET;
- patiënten die met een met uitgezaaide ziekte werden gediagnosticeerd (de novo) mochten niet deelnemen;
- een nuchtere bloedglucose onder 126 mg/dl en een HbA1c onder 6,0%;
- meetbare ziekte volgens RECIST 1.1.

De aanwezigheid van een PIK3CA-mutatie werd bevestigd voorafgaand aan inclusie. Mutatieanalyse werd uitgevoerd op tumorweefsel of circulerend tumor-DNA met NGS of polymerase chain reaction(PCR)-gebaseerde assays.

In totaal werden 325 volwassen patiënten (≥ 18 jaar) geïncludeerd. Patiënten werden in een 1:1-verhouding gerandomiseerd naar:

- inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant (n=161) (hierna inavolisib-arm), of
- placebo i.c.m. palbociclib en fulvestrant (n=164 (hierna placebo-arm)).

Randomisatie werd gestratificeerd op klinisch relevante kenmerken, waaronder aanwezigheid van viscerale metastasen, type endocriene resistentie en geografische regio.

De mediane follow-up was 21,3 maanden in de inavolisib-arm en 21,5 in de placebo-arm bij de primaire analyse van PFS. In de finale analyse (na aanvullende follow-up) was de mediane follow 34,2 maanden in de inavolisib-arm en 32,3 maanden in de controlegroep (data cut-off november 2024); deze is gepubliceerd door Jhaveri KL *et al.* 2025.^[18]

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies

Vergelijkbaarheid groepen

De baselinekarakteristieken waren goed in balans tussen de twee behandelgroepen; de mediane leeftijd was 54,0 jaar, 63% had een ECOG-performancestatus van 0 en 60,0% van de patiënten was postmenopauzaal. De ziektelast was over het geheel genomen hoog. Het aantal patiënten met betrokkenheid van 1 orgaan was 16,3%, 2 organen 32,2% en tenminste 3 organen 51,4%. Bij 80% van de patiënten waren viscerale metastasen aanwezig: 51,7% had levermetastasen, 40,6% longmetastasen en 3,4% botmetastasen. Het merendeel van de patiënten had eerder neo-adjuvante of adjuvante chemotherapie ontvangen (82,8%) en had niet eerder een CDK4/6-remmer gekregen (98,8%). Daarnaast had 47,9% van de patiënten eerder uitsluitend tamoxifen ontvangen, 40,6% een aromataseremmer 11,5% een aromataseremmer i.c.m. een CDK4/6-remmer. De verdeling van relevante risicofactoren was goed in balans tussen de behandelgroepen.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

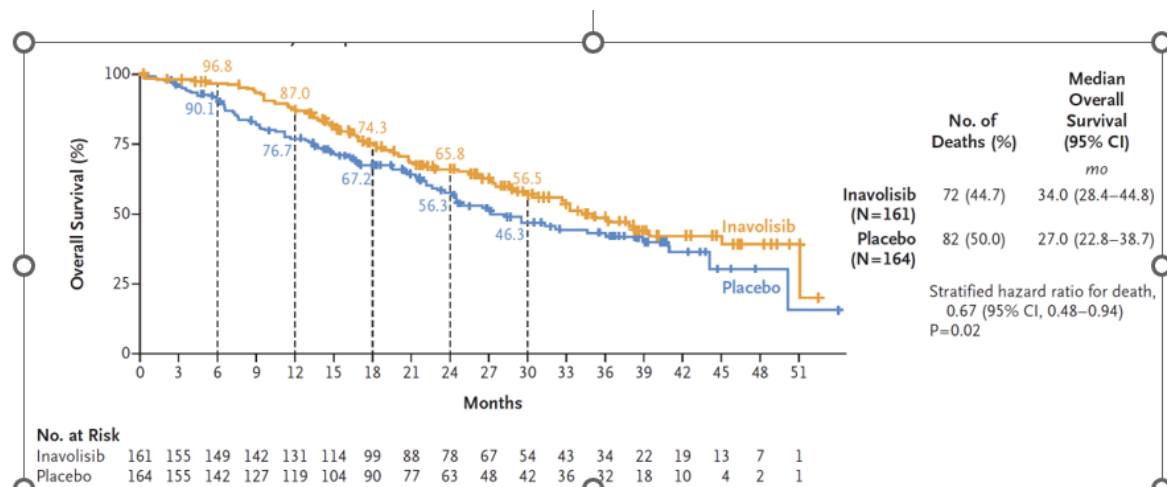
De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per

uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Overleving

Na een mediane follow-up van 34,2 maanden is in de inavolisib-arm 72/161 (44,7%) overleden en na 32,3 maanden in de placebo-arm was 82/164 (50%) overleden. De mediane totale overleving bedroeg 34,0 maanden (95%BI 28,4 tot 44,8) in de inavolisib-arm en 27,0 maanden (95%BI, 22,8 tot 38,7) in de placebo-arm. De HR van OS was 0,67 (95%BI 0,48 tot 0,94). De HR ligt onder de klinische relevantiegrens van 0,70; het 95% betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens.

Figuur 1. Algehele overleving bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in de INAVO120 studie in de inavolisib-arm en placebo-arm.



In de Kaplan–Meier-curve voor OS liggen de curven dicht bij elkaar, deze benaderen elkaar rond maand 39. Dit suggereert dat er op dat moment geen verschil meer is tussen de behandelarmen. Het aantal patiënten at risk is zeer klein, wat voor onzekerheid zorgt en dat dit een toevalsbevinding is, is niet uit te sluiten.

De kwaliteit van het bewijs voor OS is redelijk: Er is onzekerheid over de effectschatting vanwege onnauwkeurigheid, aangezien het 95% betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens wordt doorkruist.

Conclusie: Inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant bij volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante ET resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante langere overleving ten opzichte van de palbociclib en fulvestrant.

Kwaliteit van leven

Gepubliceerde gegevens over de KvL ontbreken. Er zijn wel ongepubliceerde gegevens die de registratiehouder heeft aangeleverd. Deze worden beschrijvend meegenomen in de overige overwegingen.

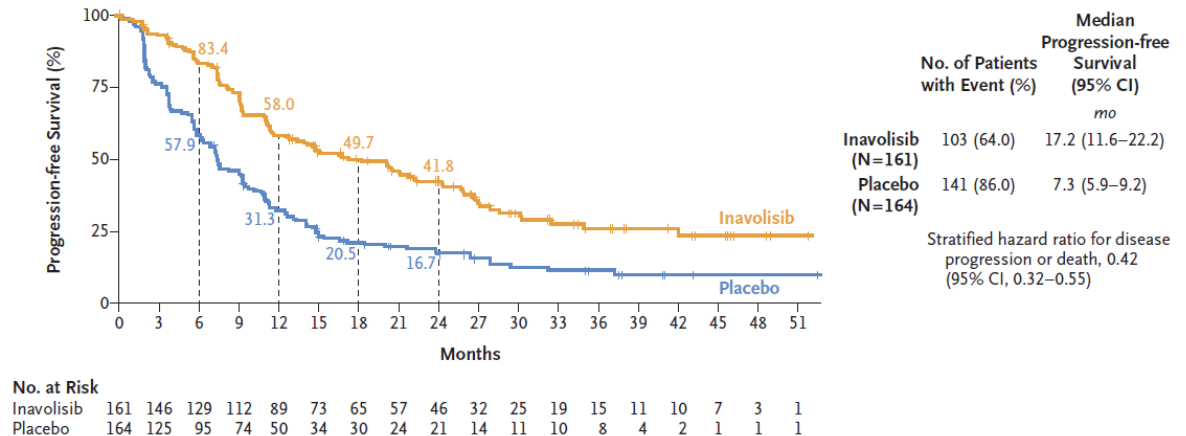
3.3.1 Overige overwegingen

Progressievrije overleving

De PFS is klinisch relevant beter in de inavolisib-arm dan in de placebo-arm. In de inavolisib-arm trad bij 103/161 (64%) van de patiënten een PFS-event op en in de controlegroep bij 141/164 (86%). De mediane progressievrije overleving bedroeg 17,2 maanden (95% BI 11,6

tot 22,2) met inavolisib en 7,3 maanden (95%BI 5,9 tot 9,2) met placebo. De HR voor PFS is 0,42 (95%BI 0,32 tot 0,55). Zowel de puntschatter als het 95%betrouwbaarheidsinterval liggen onder de klinische relevantie grens van 0,70. Uit de INAVO120 studie blijkt dus dat zowel de overleving als de PFS verbeterd zijn met behandeling. Er is, voor zover bekend, geen studie die specifiek alleen voor PIK3CA-gemuteerde HR+/HER2- gemetastaseerde borstkanker expliciet de correlatie tussen PFS en OS heeft onderzocht. Echter, in de studie naar alpelisib werd geen klinisch relevante overlevingswinst (HR 0,86 95%BI 0,64 tot 1,15)) waargenomen, maar wel een winst op PFS (HR 0,65 (95%BI 0,50 tot 0,85)).^[19]

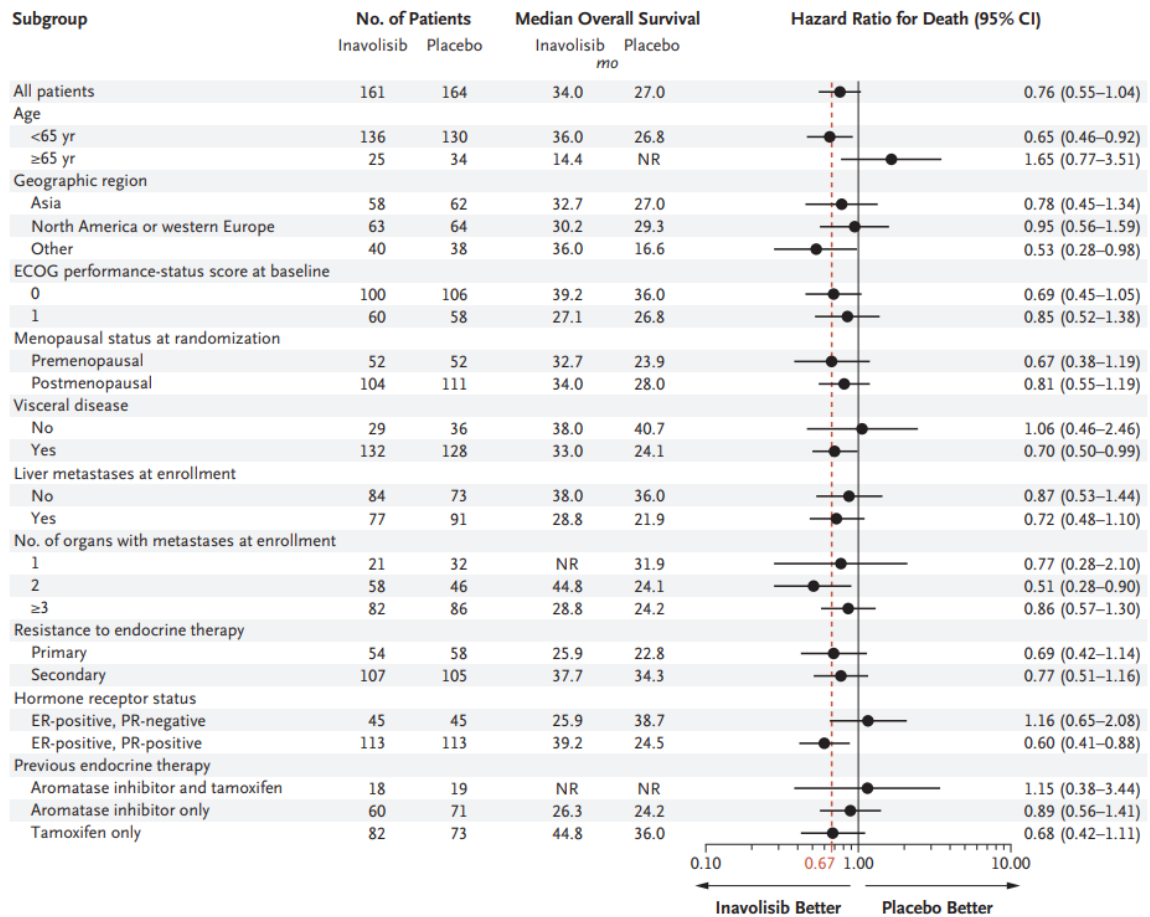
Figuur 2 Progressie vrije overleving bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in de INAVO120 studie in de inavolisib-arm en placebo-arm.



In de Kaplan–Meier-curven voor PFS liggen de curven op elk moment in de tijd duidelijk gescheiden, bewegen ze geleidelijk naar elkaar toe en verlopen ze vanaf ongeveer maand 36 vrijwel parallel.

Subgroepanalyses

In het algemeen laten de subgroepanalyses zien dat het OS-voordeel van inavolisib plus palbociclib en fulvestrant consistent is over de subgroepen. In een aantal subgroepen lijkt de combinatie van inavolisib plus palbociclib en fulvestrant een numeriek kleinere mate van voordeel op te leveren dan placebo plus palbociclib en fulvestrant, of helemaal geen voordeel. Zo lieten subgroepanalyses naar leeftijd zien dat patiënten ouder dan 65 jaar geen voordeel hebben bij de interventie (HR 1,64 (95%BI 0,77 tot 3,51)). Subgroepanalyses naar voorafgaande behandeling lieten zien dat patiënten die alleen tamoxifen hadden gekregen het grootste voordeel hadden (HR 0,68 (95%BI 0,42 tot 1,11)), terwijl de subgroep met eerdere aromataseremmer plus tamoxifen een HR van 1,15 (95%BI 0,38 tot 3,44) had. De subgroep behandeld met een aromataseremmer alleen had een HR van 0,89 (95%BI 0,56 tot 1,41). Het effect lijkt groter te zijn in de subgroep voorbehandeld met tamoxifen; dit zijn vaak jongere patiënten in de premenopausale fase. De studie was overigens niet gepowered om statistische significantie tussen de subgroepen aan te tonen en daarom zijn de subgroepanalyses *underpowered* en kunnen hier geen harde conclusies uit getrokken worden. Er zijn aanvullende analyses gepland om meer gegevens te genereren voor ondervertegenwoordigde subgroepen.^[18]



Figuur 3 overzicht subgroepanalyses OS

Vervolgbehandeling na ziekteprogressie

In de INAVO120 studie ontving 10% van de patiënten in de controlegroep (11/109) een vervolgbehandeling met alpelisib i.c.m. fulvestrant in de tweede lijn. In Nederland wordt alpelisib i.c.m. fulvestrant echter aanbevolen als standaardbehandeling bij patiënten die progressie vertonen na behandeling met endocriene therapie en een PIK3CA-mutatie hebben. Het percentage patiënten dat alpelisib krijgt in Nederland ligt waarschijnlijk hoger dan in de studie. Mogelijk is het effect van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant dat geobserveerd is in de INAVO120-studie daardoor een overschatting van het effect in de Nederlandse praktijk. Hoewel dit een beperking vormt, valt echter te verwachten dat de eventuele overschatting gering zal zijn: van alpelisib is alleen een klinisch relevant effect aangetoond op de PFS en niet op de OS.^[19] Bovendien is niet bekend welk deel van patiënten in Nederland werkelijk alpelisib krijgen. De CieBOM schrijft over de INOVA120 studie dat niet bekend is of alpelisib (of een andere PI3K-remmer) overal beschikbaar was en dat de onderzoekers van de studie neemen dat het wellicht te maken heeft met de uitgebreidheid van ziekte (slechte status van de patiënt) in de studiepopulatie waarbij men niet meer durfde te wachten met chemotherapie. Volgens de beroepsgroep zullen patiënten niet sequentieel behandeld worden met een PI3K-remmer. De studieopzet sluit daarmee aan bij het verwachte toekomstige behandellandschap voor deze indicatie.

Doordat weinig patiënten in de controlegroep na progressie zijn behandeld met een PI3K-remmer is niet duidelijk hoe de effectiviteit van een PI3K-remmer gecombineerd met een CDK4/6-remmer zich verhoudt tot sequentiële behandeling en dus is het niet bekend of de behandelvolgorde van belang is (meteen PIK3-remmer geven of pas nadat palbociclib en fulvestrant niet meer werken).^[15]

Patiënten die inavolisib ontvingen in de INAVO120-studie lijken na ziekteprogressie minder intensieve vervolghandelingen nodig te hebben dan patiënten die placebo kregen. Het percentage patiënten dat chemotherapie in de tweede lijn ontving direct na progressie was in de inavolisib-arm (46/83; 55%) lager dan in de controle-arm (79/109; 72%). Het moment waarop met chemotherapie werd gestart, werd met 23,0 maanden uitgesteld in de inavolisib-arm. 17% in de inavolisib-arm en 36% in de placebo-arm ontving antibody-drug conjugates in de derde of latere behandellijnen.

Vergelijkbaarheid studiepopulatie in vergelijking met Nederlandse populatie

In de studiepopulatie waren patiënten opgenomen die resistent bleken op tamoxifen alleen, op een aromataseremmer alleen of op een aromataseremmer en tamoxifen. Deze patiënten werden vervolgens behandeld met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant of met palbociclib i.c.m. fulvestrant. Binnen de Nederlandse praktijk heeft na resistentie op tamoxifen een aromataseremmer i.c.m. een CDK4/6-remmer de voorkeur. Dit is dus anders dan in de klinische studie waar fulvestrant i.c.m. een CDK4/6-remmer werd gegeven. Daarbij moet worden opgemerkt dat fulvestrant i.c.m. een CDK4/6-remmer in Nederland ook gezien wordt als aanvaardbaar alternatief. De beroepsgroep geeft als reden voor deze voorkeur aan dat zij fulvestrant willen 'bewaren' voor een latere behandellijn in combinatie met alpelisib. Deze voorkeur is dus niet gebaseerd op een verschil in effectiviteit tussen aromataseremmers en fulvestrant. De beroepsgroep heeft ook laten weten dat beschikbaarheid van inavolisib kan leiden tot een verandering van het behandelingslandschap. Fulvestrant hoeft dan niet meer gereserveerd te worden om toe te voegen aan alpelisib in de tweede lijn. Met andere woorden, patiënten die progressie hebben bij behandeling met tamoxifen zullen behandeld worden met inavolisib, palbociclib en fulvestrant als zij ook een PIK3CA-mutatie hebben. Er is daarom bij de GRADE-beoordeling niet afgewaardeerd bij indirect bewijs.

Inavolisib is alleen onderzocht in combinatie met palbociclib en fulvestrant. Er loopt een fase Ib/II, multicentrische, gerandomiseerde umbrella-studie (MORPHEUS-pan breast cancer) waarin combinaties van inavolisib met de andere twee CDK4/6-remmers ribociclib of abemaciclib (i.c.m. fulvestrant/aromataseremmer) worden onderzocht.⁴

In INAVO120-studie was 1,2% van de patiënten behandeld met een CDK4/6 remmer in de adjuvante setting. De uitkomsten zijn daardoor met name representatief voor patiënten zonder adjuvante CDK4/6 blootstelling. Dat sluit aan op de Nederlandse praktijk, waar adjuvante CDK4/6 remming momenteel niet tot de standaardbehandeling behoort bij hoogrisico HR+/HER2–borstkanker.

Patiënten in de INAVO120-studie waren iets jonger dan in andere studies naar HR-positieve borstkanker. De klinisch experts die geraadpleegd zijn door de registratiehouder verwachten dat de Nederlandse patiëntengroep in de praktijk ook relatief jong en fitter zal zijn, in lijn met die INAVO120-studie, omdat de agressieve aard van de ziekte (PIK3CA-mutatie, vroege ET-resistentie) leidt tot een vroegere diagnose. Ook gaven zij aan dat de behandeling intensief is, waardoor oudere of minder fitte patiënten in de praktijk vaker zullen kiezen voor een ander type behandeling, of zelfs geen behandeling.

De studiepopulatie van de INAVO120-studie betreft een groep met een slechte prognose. Patiënten met uitsluitend botmetastasen werden geëxcludeerd. Patiënten met botmetastasen i.c.m. andere metastaselokalisaties konden wel worden geïncludeerd. Patiënten met uitsluitend botmetastasen vormen een klinisch onderscheiden subgroep binnen gemetastaseerde borstkanker en hebben over het algemeen een gunstiger en meer indolent ziekteverloop, met een langere overleving dan patiënt en met viscerale metastasen.

Samenvattend, de studiepopulatie lijkt goed aan te sluiten bij de Nederlandse populatie.

Lokaal gevorderde borstkanker in de geregistreerde indicatie

In de geregistreerde indicatie is ook 'lokaal gevorderde' borstkanker opgenomen. In Nederland worden deze patiënten in de regel geopereerd. Alleen in uitzonderlijke gevallen, bijvoorbeeld wanneer een operatie medisch niet mogelijk is, kan een patiënt met lokaal gevorderde borstkanker volgens het label in aanmerking komen voor deze behandeling. In de praktijk gaat het om een zeer kleine groep patiënten. Dit blijkt ook uit de studie waarop de indicatie is gebaseerd, waarin geen patiënten met lokaal gevorderde borstkanker waren geïncludeerd; alle deelnemers hadden gemetastaseerde ziekte.^[20]

Overige uitkomsten

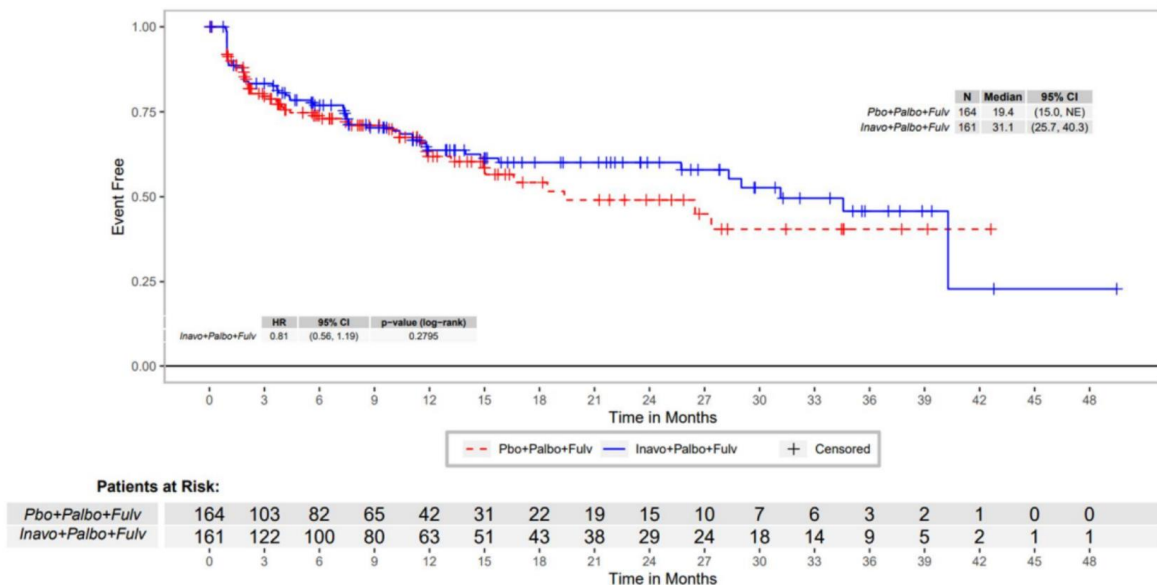
In de studie zijn naast overleving ook aanvullende uitkomstmaten meegenomen die in de studie zijn gemeten, maar waarvan niet bekend is in hoeverre zij correleren met de cruciale uitkomsten totale overleving en kwaliteit van leven. Het gaat om objectieve respons, mediane responsduur en mediane tijd tot einde behandeling, die voor de volledigheid gepresenteerd worden.

- Objectieve respons: In de inavolisib-arm werd een objectieve respons gezien bij 62,7% (95%BI 54,8 tot 70,2) van de patiënten, tegenover 28,0% (95%BI 21,3 tot 35,6%) in de placebo-arm (verschil van 34,7% (95%BI 24,5 tot 44,8)). Dit wijst op een duidelijk voordeel voor inavolisib.
- Mediane responsduur: de mediane responsduur was langer met inavolisib dan met placebo (19,2 versus 11,1 maanden).
- Mediane tijd tot einde behandeling: de mediane tijd tot einde behandeling was 9,5 maanden langer in de inavolisib-arm dan die in de controlegroep.

Kwaliteit van leven

In een *clinical study report* (CSR) aangeleverd bij het Zorginstituut is de mediane tijd tot verslechtering (TTD) in kwaliteit van leven, beoordeeld met de *EORTC QLQ-C30*. De tijd tot klinisch significante verslechtering (TTD) in deze QLQ-C30-schalen werd in de INAVO120-studie gedefinieerd als een afname van de score van ≥ 10 punten ten opzichte van de baseline. Deze afname moest twee opeenvolgende cycli aanhouden, of gevolgd worden door overlijden of stopzetting van de behandeling binnen drie weken na de laatste beoordeling. Scores bij baseline en de veranderscores zijn niet gerapporteerd. De voorkeur gaat uit naar het beoordelen van continue data i.p.v. het dichotomiseren ervan.

De TTD was 31,1 maanden in de inavolisib-arm en 19,4 maanden in de controle-arm. De achteruitgang van de KvL werd daarmee met 11,7 maanden uitgesteld. De HR was 0,81 (95%BI 0,56 tot 1,19). De klinische relevantie hiervan is onbekend.



Figuur 4 tijd tot bevestigde verslechtering in kwaliteit van leven.

Een mogelijke verklaring is dat de algemene KvL-score bestaat uit meer elementen dan pijn en vermoeidheid, waar borstkankerpatiënten voornamelijk last van hebben. De vragenlijst is mogelijk minder specifiek en gevoelig. Daarnaast is er volgens het CRS-rapport sprake van *attrition bias*. Patiënten die de vragenlijst wel invulden na progressie hadden een aanzienlijk kleinere kans hadden om snel te overlijden.

Pijn (verwijzen naar CSR-rapport)

Pijn is een van de voornaamste klachten waar borstkankerpatiënten tegenaan lopen en werd in de INAVO120 studie gemeten met de *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) op een schaal van 1 tot 10. In de INAVO120-studie is de tijd tot bevestigde verslechtering (*Time to Deterioration; TTD*) beoordeeld. Verslechtering in pijn werd gedefinieerd als een toename van de score met ≥ 2 punten^[21], die twee opeenvolgende cycli aanhield, of een toename die werd gevolgd door overlijden of stopzetting van de behandeling binnen drie weken na de laatste beoordeling. De mediane tijd tot verslechtering in de inavolisib-arm was nog niet bereikt (95%-BI 20,3-NE) terwijl in de controle-arm de mediaan 19,6 maanden bedroeg (95%-BI 15,0-NE). De HR voor de mediane TTD van de ergste pijn was 0,74 (95%BI 0,49 tot 1,10) ten gunste voor inavolisib i.c.m. pabociclib en fulvestrant. De klinische relevantie hiervan is onbekend.

Bepaling PIK3CA-mutatie

In 301/325 (93%) van de patiënten werd de *PIK3CA*-mutatie bepaald met behulp van ctDNA. Uit het advies van de CieBOM over inavolisib blijkt dat deze analyse in Nederland geen standaardpraktijk is. De analyse op tumorweefsel (primaire tumor of metastase) is wel beschikbaar. In de studie werd slechts bij 24/325 (7%) patiënten op deze manier de *PIK3CA*-mutatie vastgesteld. Uit de literatuur is bekend in hoeverre de uitkomsten van ctDNA-testen overeenkomen met die van tumormateriaal (concordantie), namelijk 70-80%^[22, 23] Er zijn aanwijzingen dat in de gevorderde setting de sensitiviteit verschuift, waardoor de totale accuratesse meer in lijn komt met die van de test op weefselmateriaal in Nederland. ctDNA biedt een mogelijk om *PIK3CA* mutatieanalyse te doen in het geval weefselafname niet mogelijk is, of weefselmateriaal niet geschikt is voor de analyse.

Het Zorginstituut vindt deze concordantie in dit geval acceptabel mede omdat de weefseltest sensitiever is dan de ctDNA test. Als gekozen wordt voor *PIK3CA* mutatieanalyse op basis van ctDNA zijn er geen concordantie problemen en zijn de resultaten van de studie representatief voor de Nederlandse praktijk. De CieBOD gaat een advies uitbrengen over de diagnostiek naar

een PIK3CA-mutatie bij HR+/HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.⁵

3.4 Ongunstige effecten

De volgende bijwerkingen die in alle graden voorkwamen in de INAVO120-studie, kwamen vaker voor in de inavolisib-arm dan in de placebo-arm. Deze bijwerkingen omvatten: hyperglykemie (hoge bloedsuiker) bij 63,4% van de patiënten in de inavolisib-arm en bij 13,5% in de placebo-arm), stomatitis (ontsteking van het mondslijmvlies) of mucosale ontsteking (respectievelijk bij 55,3% en 28,8%), diarree (bij 52,2% en 16,0%), huiduitslag (bij 26,7% en 19,6%) en oculaire toxische effecten (bij 29,2% en 16,0%). In beide onderzoeksgroepen trad neutropenie (verlaagde witte bloedcellen) op bij meer dan 90% van de patiënten.

Gebaseerd op de SMPC's van de drie CDK4/6-remmers, ribociclib^[24], abemaciclib^[25] en palbociclib^[26] worden een aantal overlappende bijwerkingen gezien. De middelen veroorzaken regelmatig hematologische toxiciteit, vooral neutropenie. Ook vermoeidheid en milde vormen van alopecia (haaruitval) komen veelvuldig voor. Daarnaast worden gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid en braken geregeld gezien. Door de neutropenie bestaat bij alle middelen een verhoogd risico op infecties.

Het bijwerkingenprofiel per middel is wel anders:

Ribociclib kan gepaard gaan met *verlenging van het QTc-interval*, wat specifieke cardiologische monitoring via ECG's noodzakelijk maakt. Daarnaast worden leverfunctiestoornissen relatief vaak gezien, zoals verhoging van ALAT en ASAT. Ook interstitiële longziekte (ILD) of pneumonitis is een bijwerking die bij ribociclib vaker is gerapporteerd dan bij de andere twee middelen.

Abemaciclib kan gepaard gaan met diarree, die vaak al in de eerste weken van de behandeling optreedt. Neutropenie is bij abemaciclib doorgaans minder frequent en minder ernstig is. Wel is er sprake van een verhoogde kans op veneuze trombo-embolie en kunnen leverenzymwaarden verhoogd raken en stijgt het serumcreatinine regelmatig meestal zonder klinische gevolgen.

Palbociclib heeft een van de drie het meest uitgesproken beeld van graad 3–4 neutropenie, wat vaak leidt tot dosisaanpassingen of tijdelijke onderbrekingen van de behandeling. Haaruitval komt bij palbociclib relatief vaker voor. Daarnaast worden klachten van mucositis of stomatitis frequent gemeld. Gastro-intestinale klachten zijn doorgaans milder dan bij abemaciclib.

Samenvattend kan worden gesteld dat palbociclib vooral wordt gekenmerkt door uitgesproken neutropenie, abemaciclib door diarree en relatief minder hematologische toxiciteit, en ribociclib door het risico op QT-verlenging en leverfunctiestoornissen.

Ernstige ongunstige effecten^[18]

Het percentage patiënten met ernstige ongunstige effecten was hoger in de inavolisib-arm (44/161, 27,3%) dan in de placebo-arm (22/163, 13,5%). Het relatieve risico is 2,02 (95%BI 1,27 tot 3,22).

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege het lage aantal events en de brede betrouwbaarheidsintervallen (optimal information size niet behaald).

Het percentage patiënten met ernstige bijwerkingen (graad 3–4) die tijdens de behandeling (TE-SAE) optreden was hoger in de inavolisib-arm (146/161, 90,7%) dan in de placebo-arm (138/163, 84,7%). Hiervan kwam neutropenie (inavolisib 83% vs. placebo 80%) en

⁵ De commissie ter Beoordeling Diagnostiek (cieBOD) heeft als doel te komen tot een betere landelijke afstemming met diagnosten en behandelaars ten aanzien van de implementatie van diagnostische en predictieve testen in het kader van beschikbare (nieuwe) geneesmiddelen.

trombocytopenie (14% vs. 5%), hyperglykemie (7% vs. 0%) en anemie (7% vs. 2%) het meest frequent voor.

Tijdens de analyse van het primaire eindpunt waren er fatale (graad 5) bijwerkingen opgetreden bij 3,7% van de patiënten in de inavolisib-groep en bij 1,2% van de patiënten in de placebo-arm. Volgens de onderzoeksarts werd geen van deze fatale gebeurtenissen veroorzaakt door het inavolisib of placebo. Vanaf dat moment zijn er geen nieuwe graad 5-bijwerkingen meer gemeld. Het percentage patiënten met bijwerkingen die tijdens de behandeling optreden (TE-AE) was gelijk tussen de beide behandelgroepen: in de inavolisib-arm (161/161, 100%) en in de placebo-arm (163/163, 100%).

GRADE-conclusie: Inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant leidt waarschijnlijk tot klinische relevant meer ernstige bijwerkingen in vergelijking met palbociclib en fulvestrant alleen bij volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2-, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante ET.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Bijwerkingen leidden tot het staken van inavolisib bij 6,8% van de patiënten en tot het staken van placebo bij 0,6%. Het door het zorginstituut berekende RR is 11,14 (95%BI 1,45 tot 85,26).

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege het lage aantal events en de zeer brede betrouwbaarheidsintervallen (optimal information size niet behaald).

- Bijwerkingen resulteerden in dosisonderbrekingen van inavolisib bij 72,0% van de patiënten in de inavolisib-arm en in dosisonderbrekingen van placebo bij 40,5% van de patiënten in de placebo-arm.
- Bijwerkingen resulteerden tot dosisreducties van inavolisib en placebo bij respectievelijk 14,9% en 3,7% van de patiënten.
- Bijwerkingen die leidden tot het staken van behandeling met inavolisib waren o.a. hyperglykemie (1,2%), stomatitis (0,6%), verhoogde alanine transaminase waarden (0,6%) en gewichtsverlies (0,6%).

GRADE-conclusie: Inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant leidt mogelijk tot klinisch relevant meer stakers door ongunstige bijwerkingen in vergelijking met palbociclib en fulvestrant alleen bij volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante ET.

3.4.1 *Overige overwegingen*

In de safety analysis set was de mediane behandelingsduur langer in de inavolisib plus palbociclib en fulvestrant dan in de placebo plus palbociclib en fulvestrantgroep; voor inavolisib/placebo respectievelijk 9,2 maanden versus 5,6 maanden, voor palbociclib 9,1 maanden versus 5,6 maanden, en voor fulvestrant 8,6 maanden versus 5,6 maanden. De relatieve dosis intensiteiten waren hoger voor inavolisib, palbociclib en fulvestrant. Dit wijst op een goede behandelcontinuïteit en verdraagbaarheid. In de placebo-arm was de behandelduur korter, terwijl de dosisintensiteit van palbociclib en fulvestrant vergelijkbaar bleef. [27]

3.5 **Ervaring**

De ervaring met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant is weergegeven in tabel 2.

In de EU is de marktautorisatie voor palbociclib verleend op 9 november 2016, voor ribociclib is deze verleend op 22 augustus 2017 en voor abemaciclib op 26 september 2018. Voor

fulvestrant is marktautorisatie verleend op 9 maart 2004. De ervaring met fulvestrant is dus ruim (>10 jaar op de markt).

Gebaseerd op de gegevens uit de GIP-databank is er voldoende ervaring met palbociclib (>100.000 voorschriften). Sinds 2020 zijn er namelijk meer dan 11.000 patiënten behandeld voor de bestaande indicaties, waarbij de behandelduur langer dan één jaar is (dus >10 voorschriften per patiënt per jaar). Voor ribociclib en abemaciclib zijn er nog geen 100.000 voorschriften, dus daar is de ervaring geëvalueerd als beperkt.

Tabel 2: Ervaring met inavolisib vergeleken met CDK4/6 remmers en fulvestrant

	inavolisib	palbociclib	fulvestrant	ribociclib	abemaciclib
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X			X	X
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		X			
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>			X		

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.

Risico op hyperglycemie

- *Strikte glucosemonitoring is noodzakelijk: vóór start, frequent in de eerste weken en vervolgens regelmatig.*
- Extra waakzaamheid bij patiënten met (pre)diabetes, verhoogde HbA1c, obesitas, hogere leeftijd, familiale belasting of gebruik van corticosteroïden.
- Bij hyperglycemie kan dosisaanpassing van Itovebi nodig zijn (onderbreken, verlagen of stoppen).
- Tijdens antihyperglycemische behandeling blijft intensieve monitoring verplicht.

Stomatitis

- Vaak voorkomend tijdens therapie; ernst bepaalt of behandeling moet worden aangepast.
- Start alcoholvrije corticosteroïd-mondspoeling bij eerste klachten.
- Vermijd alcohol- en peroxidehoudende mondspoelingen en pittig of irriterend voedsel

Verminderde werkzaamheid na eerdere CDK4/6-remmers

- Effectiviteit van de combinatie (itovebi + palbociclib + fulvestrant) is beperkt onderzocht in patiënten die eerder CDK4/6-therapie kregen.
- Mogelijk lagere respons in deze groep → behandelkeuze zorgvuldig afwegen.

Contra-indicaties m.b.t. lactose

- Niet geschikt voor patiënten met erfelijke vormen van lactose-intolerantie of malabsorptiesyndromen.

Geneesmiddelinteracties

- Geen formele interactiestudies uitgevoerd.
- Weinig kans op interacties met CYP-remmers/inductoren, omdat inavolisib vooral via hydrolyse wordt gemetaboliseerd.
- Voorzichtigheid nodig bij middelen die via CYP3A worden gemetaboliseerd (smal therapeutisch venster), omdat inavolisib CYP3A kan induceren én tijdsafhankelijk remmen.
- Voorzichtig bij middelen die gevoelig zijn voor CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19, omdat inavolisib deze enzymen induceert → kans op verlaagde blootstelling en verminderde werking.

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding

Bij het gebruik van inavolisib moet rekening worden gehouden met mogelijke verhoogde risico's tijdens zwangerschap en lactatie.

Inavolisib is een geneesmiddel dat binnen de geregistreerde indicatie breed toepasbaar is, maar waar in sommige populaties de bijwerkingen gemonitord dienen te worden.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant is weergegeven in tabel 3.

De standaardbehandeling van patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve gevorderde borstkanker in de eerste lijn is volgens de richtlijn Borstkanker een CDK4/6 remmer en ET. In dit farmacotherapeutisch dossier is inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant. De toevoeging aan de standaardbehandeling is een eenmaal daagse orale toediening van inavolisib.

Tabel 3: Gebruiksgemak van inavolisib, palbociclib en fulvestrant

	Inavolisib	Palbociclib	Fulvestrant
Toedieningswijze	Orale toediening	Orale toediening	Intramusculaire toediening (i.m.)
Toedieningsfrequentie	De aanbevolen dosis is 9 mg eenmaal daags	De aanbevolen dosis is eenmaal daags 125 mg palbociclib gedurende 21 opeenvolgende dagen gevolgd door 7 dagen zonder behandeling	De aanbevolen dosis bedraagt 500 mg met intervallen van één maand, met een aanvullende 500 mg dosis, twee weken na de initiële dosis.

De inavolisib tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden gekauwd, fijngemaakt of opgelost.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Hieronder worden de relevante aspecten beschreven die van belang zijn voor de beoordeling of inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant bij volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooiën van adjuvante endocriene behandeling, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op basis hiervan wordt een afweging gemaakt en een conclusie geformuleerd.

4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Een mutatie in *fosfatidylinositol-4,5-bisfosfaat-3-kinase catalytic subunit alpha* (PIK3CA) komt voor bij ongeveer 40% van de HR+/HER2- borstkankerpatiënten en zorgt ervoor dat de tumor sneller groeit. Het wordt geassocieerd met een agressiever beloop en verminderde werking van standaard hormoontherapie. De huidige standaardbehandeling, in de adjuvante fase voor patiënten die resistent blijken voor ET, bestaat uit fulvestrant i.c.m. een CDK4/6-remmer of een aromataseremmer i.c.m. een CDK4/6-remmer.

Inavolisib, i.c.m. palbociclib en fulvestrant, is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met *PIK3CA*-gemuteerde, hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale receptor-2 (HER2)-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooiën van adjuvante endocriene behandeling. De beroepsgroep ziet een rol voor deze behandeling voor deze groep patiënten. De registratiehouder claimt een meerwaarde ten opzichte van behandeling met een CDK4/6-remmer i.c.m. fulvestrant.

4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Inavolisib, palbociclib en fulvestrant vormen samen een gerichte combinatietherapie voor HR+/HER2- borstkanker met een PIK3CA-mutatie. De drie middelen remmen gelijktijdig verschillende routes die tumorgroei en resistentie aansturen, wat zou leiden tot een versterkt en langduriger anti-tumoreffect. Door deze complementaire werking wordt zowel de hormoonafhankelijke route, de celcyclusroute als de PI3K-AKT-mTOR-overlevingsroute onderdrukt.

4.1.3 *Passend onderzoek argumenten*

Het ideale onderzoeksdesign om de relatieve effectiviteit van inavolisib, palbociclib en fulvestrant ten opzichte van de standaardbehandeling te onderzoeken is een gerandomiseerd onderzoek. De resultaten zijn gebaseerd op de enige RCT die voldoet aan de PICOT. Dit is de INAVO120-studie, een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek waarin inavolisib, palbociclib en fulvestrant wordt vergeleken met placebo palbociclib en fulvestrant. De kwaliteit van deze RCT is goed.

4.1.4 *Effectiviteitsargumenten*

Het eindpunt overleving is gebaseerd op voldoende mature data. Het gemeten effect is precies groot genoeg om klinisch relevant te worden gevonden. De GRADE-conclusie luidt dat inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant resulteert in een klinisch relevant langere overleving ten opzichte van de standaardbehandeling. De kwaliteit van het bewijs is redelijk. Er is onzekerheid over de effectschatting vanwege onnauwkeurigheid, aangezien de klinische relevantiegrens wordt doorkruist.

PFS laat ook een klinisch relevant effect zien. Voor het eindpunt kwaliteit van leven is er alleen data beschikbaar vanuit een clinical study report. De achteruitgang van kwaliteit van leven werd met 11,7 maanden uitgesteld. Op basis hiervan acht het Zorginstituut het wel aannemelijk dat

er een klein (niet klinisch relevant) verschil in tijd tot achteruitgang in kwaliteit van leven bestaat tussen de inavolisib-arm en controlegroep.

Consistente gunstige effecten op andere uitkomsten

Op secundaire uitkomstmaten waaronder van objectieve respons, mediane responsduur, mediane tijd tot behandeling en tijd tot verergering van pijn worden gunstige resultaten waargenomen.

Behandeling met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant leidt mogelijk tot een hoger percentage ernstige bijwerkingen. Ook het percentage bijwerkingen met graad 3-4 is hoger. Dit leidt tot vaak tot dosisonderbrekingen of dosisreducties. Dit leidt mogelijk tot een hoger percentage stakers (kwaliteit van bewijs is laag).

4.1.5 Medische argumenten

Bij patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker die een PIK3CA-mutatie dragen, is de effectiviteit van standaard ET vaak onvoldoende. Het aanwezig zijn van deze mutatie gaat bovendien samen met een agressievere ziektebeloop, waarbij de tumor sneller kan groeien.

4.1.6 Overige argumenten

In Nederland wordt een moleculaire test standaard gedaan op tumorweefsel; in de studie was de moleculaire test vooral gedaan op ctDNA (plasma). Het is op dit bekend dat testen op tumorweefsel in 70% tot 80% van de gevallen leidt tot dezelfde selectie van patiënten met een PIK3CA-mutatie als wanneer getest wordt op ct-DNA, wat betekent dat kan worden aangenomen dat het behandelings-effect van inavolisib i.c.m. een CDK4/6-remmer en fulvestrant— gebaseerd op testen in tumorweefsel — ook geldt voor patiënten bij wie de mutatie via ctDNA wordt vastgesteld. Het Zorginstituut vindt dit een redelijke concordantie. In de gemetastaseerde setting lijkt deze concordantie nog verder toe te nemen. ctDNA biedt een mogelijk om PIK3CA mutatieanalyse te doen in het geval weefselafname niet mogelijk is, of weefselmateriaal niet geschikt is voor de analyse. Indien gekozen wordt voor PIK3CA mutatieanalyse op basis van ctDNA zijn er geen concordantie problemen en zijn de resultaten van de studie representatief voor de Nederlandse praktijk. De CieBOD zal een advies uitbrengen over de diagnostiek (op weefsel en ctDNA) voor de selectie van patiënten voor inavolisib in de eerstelijns.

4.1.7 Afweging relevante aspecten

Het OS-voordeel van mediaan 7 maanden na behandeling met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant ten opzichte van palbociclib en fulvestrant is klinisch relevant ondanks enkele onzekerheden rondom de vervolgbehandelingen die verschillen tussen de studie en de Nederlandse praktijk. Op basis van ongepubliceerde gegevens over de kwaliteit van leven, lijkt deze niet negatief wordt beïnvloed. Behandeling met inavolisib gaat gepaard met ernstige bijwerkingen en mogelijk meer stakers. Ondanks dat er meer ongunstige effecten optreden, leidt dit niet tot een verslechtering op KvL, in het licht van een klinisch relevante overlevingswinst in deze groep waar de prognose zeer slecht is leidt dit tot een positief oordeel SWP. Het Zorginstituut beschouwt deze concordantie tussen de testen op weefsel en circulerend DNA (ctDNA) als acceptabel, omdat de discordantie met name wordt veroorzaakt door een verminderde sensitiviteit van de ctDNA test t.o.v. de weefseltest.

4.2 Eindconclusie

Inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale receptor-2 (HER2)-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van behandeling met een CDK4/6-remmer en fulvestrant.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in februari 2026 met de volgende zoektermen: inavolisib[title/abstract]) AND ((breast[Title/Abstract] OR mamma*[Title/Abstract])) AND ((cancer*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract] OR tumo*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract]))

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
INAVO120 Jhaveri <i>et al.</i> , 2025	Fase III, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-Gecontroleerd Follow-up <u>Interventie</u> 34,2 maanden <u>Controle</u> 32,2 maanden	<u>Interventie</u> N=161 <u>Controle</u> N=164	Volwassenen met <i>PIK3CA</i> -gemuteerde, HR-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooiën van adjuvante ET.	<u>Interventie</u> inavolisib palbociclib fulvestrant <u>Controle</u> Placebo palbociclib fulvestrant	<u>Primair</u> PFS <u>Secundair</u> OS, objectieve respons percentage (ORR), beste algehele respons, duur van de respons (DOR) <u>Exploratief</u> tijd tot beëindigen volgende behandeling, tijd tot eerste chemo. <u>Kwaliteit van leven</u> EORTC QLQ-C30 en EQ-5D-5L <u>Veiligheid</u> aantal patiënten en aard ongunstige effecten	
INAVO120 Turner <i>et al.</i> , 2024	Interimanalyse van bovenstaand Follow-up <u>Interventie</u> 21,3 maanden <u>Controle</u> 21,5 maanden					

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Nvt.	

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[28]		Samenvatting van de productkenmerken inavolisib
EMA / CBG ^[27]		European Public Assessment Report (EPAR) inavolisib
NIV ^[10]	2025	Richtlijn Borstkanker
European Society For Medical Oncology (ESMO) ^[11, 12]		Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer
cieBOM ^[15]	2025	Inavolisib bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd hormoonreceptorpositief, HER2-negatief mammacarcinoom met een PIK3CA-mutatie.
cieBOM ^[13]	2020	Alpelisib bij lokaal gevorderd of gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom met een PIK3CA-mutatie.
cieBOM ^[14]	2025	CieBOM Capivasertib bij het irresectabel of gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom.

Bijlage 5: Baseline tabel

Characteristic	Inavolisib (N= 161)	Placebo (N= 164)	All Patients (N= 325)
Median age (range) — yr	53.0 (27–77)	54.5 (29–79)	54.0 (27–79)
Female sex — no. (%)	156 (96.9)	163 (99.4)	319 (98.2)
Race — no. (%)†			
Asian	61 (37.9)	63 (38.4)	124 (38.2)
Black or African American	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
White	94 (58.4)	97 (59.1)	191 (58.8)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	100 (62.1)	106 (64.6)	206 (63.4)
1	60 (37.3)	58 (35.4)	118 (36.3)
Menopausal status at randomization — no. (%)			
Premenopausal	65 (40.4)	59 (36.0)	124 (38.2)
Postmenopausal	91 (56.5)	104 (63.4)	195 (60.0)
Median weight (range) — kg	62.5 (39–124)	64.0 (38–111)	63.0 (38–124)
Body-mass index — no. (%)§			
<18.5	8 (5.0)	10 (6.1)	18 (5.5)
≥18.5 to <25.0	78 (48.4)	75 (45.7)	153 (47.1)
≥25.0 to <30.0	44 (27.3)	50 (30.5)	94 (28.9)
≥30.0	29 (18.0)	28 (17.1)	57 (17.5)
Missing data	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
No. of organs with metastases — no. (%)			
1	21 (13.0)	32 (19.5)	53 (16.3)
2	59 (36.6)	46 (28.0)	105 (32.3)
≥3	81 (50.3)	86 (52.4)	167 (51.4)
Site of metastases — no. (%)			
Viscera¶	132 (82.0)	128 (78.0)	260 (80.0)
Liver	77 (47.8)	91 (55.5)	168 (51.7)
Lung	66 (41.0)	66 (40.2)	132 (40.6)
Bone only	5 (3.1)	6 (3.7)	11 (3.4)
Hormone-receptor status — no. (%)**			
ER-positive, PR-positive	113 (70.2)	113 (68.9)	226 (69.5)
ER-positive, PR-negative	45 (28.0)	45 (27.4)	90 (27.7)
Other	3 (1.9)	6 (3.7)	9 (2.8)
Resistance to endocrine therapy — no. (%)††			
Primary resistance	53 (32.9)	58 (35.4)	111 (34.2)
Secondary resistance	108 (67.1)	105 (64.0)	213 (65.5)
Missing data	0	1 (0.6)	1 (0.3)

DEFINITIEF |Farmacotherapeutisch rapport Inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant voor volwassen patiënten 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 | 24 JULI 2026 | 2025020541

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
INOVA120	+	+	+	+	+	+	?

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking inavolisib, palbociclib en fulvestrant placebo, palbociclib bij volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooiën van adjuvante endocriene behandeling: GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	inavolisib, palbociclib, fulvestrant	placebo, palbociclib en fulvestrant	Relatief (95% CI)	Absoluut		
Overleving (follow up: mediaan 34 maanden: klinische relevantiegrens 0,70)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	34,0 maanden (95%BI 28,4 tot 44,8)	27,0 maanden (95%BI, 22,8 tot 38,7)	HR 0,67 (95%BI 0,48 tot 0,94).	7 maanden	 redelijk	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven												
Niet gerapporteerd; Uit ongepubliceerde data blijkt het toevoegen van inavolisib aan de behandeling met palbociclib en fulvestrant niet leidt tot een verslechtering van de kwaliteit van leven.												
Ernstige ongunstige bijwerkingen (follow up: mediaan 34 maanden, klinische relevantiegrens RR 0,75 of 1,25)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	44/161 (27,3%)	22/163 (13,5%)	RR 2,02 (95%BI 1,27 tot 3,22).	13,8%	 redelijk	CRUCIAAL
Stakers vanwege ongunstige bijwerkingen (follow up: mediaan 34 maanden, klinische relevantiegrens RR 0,75 of 1,25)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig	zeer ernstig ^d	niet gevonden	11/161 (6,8%)	1/161 (0,6%)	Het door het Zorginstituut berekende RR is 11,14 (95%BI 1,45 tot 85,26)	6,2%	 Laag	CRUCIAAL

CI: Confidence interval

a Na resistentie op tamoxifen heeft in de Nederlandse praktijk een aromataseremmer in combinatie met een CDK4/6-remmer de voorkeur, terwijl in de INAVO120-studie fulvestrant in combinatie met een CDK4/6-remmer werd toegepast. Deze voorkeur van de beroepsgroep is niet gebaseerd op een verschil in effectiviteit tussen aromataseremmers en fulvestrant, maar op de wens om fulvestrant beschikbaar te houden voor latere behandellijnen. De introductie van inavolisib kan deze voorkeur doen verschuiven. Er wordt daarom niet verwacht dat het verschil in inzet van een aromataseremmer/fulvestrant impact heeft op de interpretatie van de resultaten. Daarnaast is de vervolgbehandeling met alpelisib weinig ingezet in de controlegroep. Dit kan mogelijk leiden tot een overschatting van het effect. Het is echter de verwachting dat de mate van overschatting beperkt is, omdat alleen een klinisch relevant effect van alpelisib is aangetoond op PFS en niet voor OS. Voor beide punten is daarom niet afgewaardeerd.

b Het 95% betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens

c Het aantal events is laag en daardoor wordt de optimal information size niet bereikt. Een aantal events méér in een behandelarm, verandert het relatieve risico aanzienlijk. Hiervoor is één keer afgewaardeerd.

d Het aantal events is erg laag en daardoor wordt de optimal information size niet bereikt. Het 95% BI is extreem breed. Een aantal events méér in een behandelarm, verandert het relatieve risico aanzienlijk. Hiervoor is twee keer afgewaardeerd.

Literatuur

1. European Medicines Agency. SmPC Inavolisib, 2025. Beschikbaar via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/itovebi>.
2. Fillbrunn M, Signorovitch J, André F, Wang I, Lorenzo I, Ridolfi A, et al. PIK3CA mutation status, progression and survival in advanced HR + /HER2- breast cancer: a meta-analysis of published clinical trials. BMC Cancer. 2022;22(1):1002.
3. Kanker.nl Symptomen uitgezaaide borstkanker. beschikbaar via: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/borstkanker/uitgezaaide-borstkanker/symptomen-van-uitgezaaide-borstkanker>.
4. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. Oncotarget. 2017;8(17):27990-6.
5. Galipeau N, Klooster B, Krohe M, Tang DH, Revicki DA, Cella D. Understanding key symptoms, side effects, and impacts of HR+/HER2- advanced breast cancer: qualitative study findings. J Patient Rep Outcomes. 2019;3(1):10.
6. Breast Cancer Now. Extreme tiredness (cancer-related fatigue). 2024; beschikbaar via: <https://breastcancernow.org/about-breast-cancer/treatment/extreme-tiredness-cancer-related-fatigue#1-what-is-fatigue>.
7. Plavetic ND ČK, Križić M, Popovic M, et al. Clinical characteristics and outcome of PIK3CA mutated hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor 2 negative (HER2-), advanced breast cancer (BC) treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (CDK4/6i): Real world data. J Clin Oncol. 2023;41:e13078-e.
8. Zorginstituut Nederland. Advies sluisgeneesmiddel abemaciclib (Verzenios®) bij de behandeling van volwassen patiënten met hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief. .
9. Lambertini M, Blondeaux E, Bisagni G, Mura S, De Placido S, De Laurentiis M, et al. Prognostic and clinical impact of the endocrine resistance/sensitivity classification according to international consensus guidelines for advanced breast cancer: an individual patient-level analysis from the Mammella InterGruppo (MIG) and Gruppo Italiano Mammella (GIM) studies. EClinicalMedicine. 2023;59:101931.
10. NABON. Richtlijn "Borstkanker". 2025. Beschikbaar via: <https://richtlijnen database.nl/richtlijn/borstkanker/startpagina - borstkanker.html>.
11. Trapani D, Martins-Branco D, Curigliano G, Gennari A, Pentheroudakis G, Harbeck N. Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline. Ann Oncol. 2025;36(11):1414-8.
12. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021;32(12):1475-95.
13. CieBOM. Alpelisib bij lokaal gevorderd of gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom met een PIK3CA-mutatie - NVMO. 2020. Beschikbaar via: <https://www.nvmo.org/bom/alpelisib-bij-lokaal-gevorderd-of-gemetastaseerd-hr-positief-her2-negatief-mammacarcinoom-met-een-pik3ca-mutatie/?meta>.
14. CieBOM Capivasertib bij het irresectabel of gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom. 2025 Beschikbaar via: <https://www.nvmo.org/bom/capivasertib-bij-het-irresectabel-of-gemetastaseerd-hormoonreceptorpositief-mammacarcinoom/?meta>.
15. CieBOM. Inavolisib bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd hormoonreceptorpositief, HER2-negatief mammacarcinoom met een PIK3CA-mutatie. 2025. Beschikbaar via: <https://www.nvmo.org/bom/inavolisib-bij-het-lokaal-gevorderd-of-gemetastaseerd-hormoonreceptorpositief-her2-negatief-mammacarcinoom-met-een-pik3ca-mutatie/?meta>.
16. Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. Eur J Haematol. 2011;87(4):330-7.
17. Turner NC, Im SA, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K, et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2024;391(17):1584-96.

18. Jhaveri KL, Im SA, Saura C, Loibl S, Kalinsky K, Schmid P, et al. Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2025;393(2):151-61.
19. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol*. 2021;32(2):208-17.
20. Bertho M, Fraisse J, Patsouris A, Cottu P, Arnedos M, Pérol D, et al. Real-life prognosis of 5041 bone-only metastatic breast cancer patients in the multicenter national observational ESME program. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1758835920987657.
21. Mathias SD, Crosby RD, Qian Y, Jiang Q, Dansey R, Chung K. Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the Brief Pain Inventory-Short Form. *J Support Oncol*. 2011;9(2):72-8.
22. Dent S, Cortés J, Im YH, Diéras V, Harbeck N, Krop IE, et al. Phase III randomized study of tasisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial. *Ann Oncol*. 2021;32(2):197-207.
23. Baselga J, Im SA, Iwata H, Cortés J, De Laurentiis M, Jiang Z, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):904-16.
24. European Medicines. SMPC ribociclib. 26-01-2026. Beschikbaar via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>.
25. European Medicines. SMPC abemaciclib. beschikbaar via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>.
26. European Medicines. SMPC palbociclib. 7-3-2025. Beschikbaar via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance>
27. European Medicines Agency. EPAR inavolisib. 28-08-2025. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/overview/itovebi-epar-medicine-overview_nl.pdf.
28. European Medicines Agency. SMPC inavolisib 6-1-2026. beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/itovebi-epar-product-information_nl.pdf.



Budgetimpactanalyse van inavolisib (Itovebi®) bij de behandeling van patiënten 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

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

30

Definitief | 3 juli 2026

Colofon

Zaaknummer	2025020541
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	Roche Registration GmbH

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	5
1.2.1	Behandeling stadium I-III HR+/HER2- borstkanker	5
1.2.2	Behandeling gemetastaseerd HR+/HER2- borstkanker	5
2	Uitgangspunten	6
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	8
2.3	Kosten per patiënt per jaar	9
2.3.1	Behandelduur	9
2.3.2	Kosten per patient: Inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant	9
2.3.3	Kosten per patient: CDK4/6-remmer i.c.m. fulvestrant	10
2.3.4	Kosten per patiënt: alpelisib i.c.m. fulvestrant als tweedelijnsbehandeling (i.h.k.v. een scenario-analyse)	10
2.3.5	Kosten per patiënt met prijskorting (i.h.k.v. een scenario analyse)	11
2.3.6	Kosten van testen op een PIK3CA-mutatie	12
2.4	Aannames	12
3	Budgetimpact	14
4	Conclusie	15
5	Referenties	16

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant bij de behandeling van volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, hormoonreceptor (HR)-positieve, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*-(HER2)-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant is geregistreerd voor behandeling van volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2-, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling ¹.

Adjuvante behandeling is therapie die na een operatie wordt gegeven om te voorkomen dat de kanker terugkeert. Doorgaans wordt endocriene therapie gegeven voor een periode van 5 jaar ². In Nederland bestaat dit uit behandeling met tamoxifen gedurende 5 jaar, of een sequentiële behandeling met tamoxifen (2-3 jaar) gevolgd door behandeling met een aromataseremmer (2-3 jaar), of omgekeerd. Het type endocriene therapie dat is gegeven in de adjuvante setting bepaalt de keuze van het type endocriene therapie in de gemetastaseerde setting.

Indicatie voor vergoeding

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de bovenstaande indicatie. Dit is de eerste geregistreerde indicatie en daarmee de eerste indicatie waarvoor in Nederland vergoeding wordt aangevraagd.

Alleen recidiverend borstkanker

Inavolisib is alleen geregistreerd voor de behandeling van patiënten die gevorderde of gemetastaseerde borstkanker ontwikkelen ná een eerdere diagnose van stadium I-III borstkanker: recidiverend borstkanker. Voor de huidige beoordeling betekent dit dat patiënten die al uitzaaiingen hadden bij de eerste diagnose van borstkanker (*de novo* gemetastaseerd borstkanker) buiten de relevante populatie vallen.

Lokaal gevorderde versus gemetastaseerde borstkanker

Uit de indicatietekst blijkt dat patiënten met recidiverende *lokaal gevorderde* borstkanker formeel binnen de indicatie van inavolisib vallen. Echter, geven klinische experts (geconsulteerd door de registratiehouder) aan dat dit in de praktijk zelden voorkomt. Bovendien zouden deze patiënten niet in aanmerking komen voor behandeling met inavolisib, aangezien de voorkeur uitgaat naar een curatieve procedure. Het Zorginstituut gaat er voor de BIA daarom vanuit dat alleen patiënten met gemetastaseerde ziekte behandeld zullen worden met inavolisib.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

1.2.1 Behandeling stadium I-III HR+/HER2- borstkanker

Patiënten met een stadium I-III HR+/HER2-borstkanker worden meestal behandeld met een operatie, vaak gevolgd door bestraling en eventueel gecombineerd met chemotherapie. Meestal volgt daarna behandeling met endocriene therapie voor een periode van 5 jaar, om te voorkomen dat de kanker terugkeert. Zoals hierboven benoemd (H 1.1) zijn verschillende opties mogelijk: behandeling met tamoxifen gedurende 5 jaar, of een sequentiële behandeling met tamoxifen (2-3 jaar) gevolgd door behandeling met een aromataseremmer (2-3 jaar), of omgekeerd. De keuze voor het type endocriene therapie hangt af van de menopauzale status van de vrouw. In de regel worden premenopauzale patiënten behandeld met tamoxifen en postmenopauzale patiënten met een sequentie van aromataseremmer en tamoxifen ².

De behandeling van borstkanker in stadium I-III is gericht op genezing. Helaas keert bij circa 20% van de patiënten de kanker vroeg of laat terug (recidiverend borstkanker). In de meeste gevallen is de ziekte bij een recidief al uitgezaaid (gemetastaseerd).³ De kanker is dan niet meer te genezen.

1.2.2 Behandeling gemetastaseerd HR+/HER2- borstkanker

Gemetastaseerde borstkanker wordt met name behandeld met geneesmiddelen. De eerstelijnsbehandeling voor patiënten met HR+/HER2- gemetastaseerde borstkanker bestaat uit behandeling met endocriene therapie. De keuze voor het type endocriene therapie bestaat uit een aromataseremmer of fulvestrant. In de Nederlandse praktijk worden patiënten die adjuvant behandeld zijn met een aromataseremmer en een recidief krijgen tijdens of kort na deze behandeling, in de gemetastaseerde setting behandeld met fulvestrant ⁴. De patiënten die adjuvant behandeld worden met tamoxifen kunnen voor een gemetastaseerd recidief van hun borstkanker ook behandeld worden met een aromataseremmer ⁴.

Bij patiënten met een agressief ziektebeloop kan een CDK4/6-remmer aan de endocriene therapie worden toegevoegd. Beschikbare CDK4/6-remmers zijn: palbociclib, ribociclib en abemaciclib ². Het vroeg terugkomen van de borstkanker, al tijdens de behandeling met endocriene therapie of kort daarna, is geassocieerd met een slechte prognose. Dit betreft de patiëntengroep die in aanmerking komt voor inavolisib. Deze groep wordt in de huidige praktijk dus behandeld met endocriene therapie gecombineerd met een CDK4/6-remmer.

Testen op de PIK3CA-mutatie

Om te bepalen of patiënten in aanmerking komen voor inavolisib, moet eerst bepaald worden of zij een PIK3CA-mutatie hebben. Hiervoor moeten patiënten getest worden. Op dit moment wordt er voor de eerste behandellijn nog niet getest op de PIK3CA-mutatie. Hierdoor zijn er dus geen specifieke behandelaanbevelingen voor de groep met deze mutatie.

Het testen op de PIK3CA-mutatie wordt wel al aanbevolen bij patiënten met HR+/HER2- gemetastaseerd borstkanker die progressie vertonen op eerstelijnsbehandeling met endocriene therapie ⁵. Met de komst van inavolisib zou het testen vervroegd moeten worden naar een eerdere lijn: vóór eerstelijnsbehandeling in plaats van vóór tweedelijnsbehandeling. Belangrijk hierbij is op te merken dat de testen die momenteel worden ingezet verschillen van de testen die gebruikt zijn in de registratiestudie van inavolisib (INOVA120-studie): in de INOVA120-studie is de PIK3CA-mutatie vastgesteld op basis circulerend tumor-DNA, terwijl in de Nederlandse praktijk gebruik wordt gemaakt van testen gebaseerd op tumorweefsel. Op basis van een door het Zorginstituut uitgevoerde risicoscreening wordt ervan uitgegaan dat het type testen in de Nederlandse praktijk niet aangepast hoeft te worden (zie H 3.3.1 Farmacotherapeutisch rapport). Indien wel gekozen zou worden voor het testen op circulerend tumor-DNA (zoals in de studie) zullen de kosten van testen in de praktijk toenemen (zie H 2.3.5).

Voor een meer gedetailleerde beschrijving van het behandelandschap wordt verwezen naar paragraaf 1.2.4. van het farmacotherapeutisch rapport.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Volgens gegevens uit de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) werden er in 2024 15.572 mensen gediagnosticeerd met invasief borstkanker ⁶. Het Zorginstituut gaat ervan uit dat dit aantal de komende jaren gelijk zal blijven, aangezien dit aantal de afgelopen jaren vrijwel constant is gebleven.

Ongeveer 75% (n= 11.679) van de patiënten met borstkanker heeft HR+/HER2- borstkanker en 93% heeft vroeg stadium borstkanker (stadium I-III) ($15.572 \times 0,75 \times 0,93 = 10.833$) ³. In de studie van Meijer et al. (2025) (gebaseerd op gegevens uit de NKR van patiënten met stadium I-III en een diagnose in 2012-2016) ontving circa 68% van de patiënten met HR+ borstkanker een behandeling met endocriene therapie ⁷. Het aantal patiënten komt daarmee uit op 7.409.

Recidief op endocriene therapie, of binnen 1 jaar na het voltooien ervan

Volgens gegevens uit de NKR ontwikkelt ongeveer 7% van alle patiënten die stadium I-III borstkanker heeft, een recidief met metastasen op afstand binnen 5 jaar na de eerste diagnose. Het exacte aantal dat gedurende behandeling met endocriene therapie of binnen 1 jaar na het voltooien ervan een recidief ontwikkelt is niet bekend. Het Zorginstituut verwacht dat het percentage iets hoger zal liggen dan de genoemde 7%. Adjuvante behandeling met endocriene therapie wordt in Nederland namelijk (meestal) gegeven voor een periode van 5 jaar. Dat betekent dat patiënten die de behandeling van 5 jaar voltooien, en vervolgens een recidief ontwikkelen in het jaar erna, ook nog in aanmerking komen voor inavolisib. Het Zorginstituut gaat er daarom vanuit dat alle patiënten die binnen 6 jaar recidiveren, in aanmerking komen voor inavolisib.

Het percentage patiënten met HR+/HER2- borstkanker dat binnen 6 jaar gemetastaseerde ziekte ontwikkelt, heeft het Zorginstituut berekend door aan te nemen dat de jaarlijkse toename lineair is: $7\%/5 \text{ jaar} = 1,4\% \text{ jaarlijks}$. Hiermee komt het Zorginstituut uit op een percentage van 8,4% (n=622) met gemetastaseerd recidief binnen 6 jaar (Tabel 1).

PIK3CA-mutatie

Alleen patiënten met een PIK3CA-mutatie komen in aanmerking voor behandeling met inavolisib. Op basis van de studie van Anderson et al. (2022), een systematische literatuurstudie naar de epidemiologie van PIK3CA-mutaties, heeft 36% van de patiënten met HR+/HER2- borstkanker deze mutatie ⁸. Hierbij moet opgemerkt worden dat dit percentage erg onzeker is. In de studie werd namelijk een range gerapporteerd van 13%-62% ⁸. In een Nederlandse bron (KNT-lijst: lijst klinisch noodzakelijk targets van de beroepsgroep) wordt een percentage van 44% genoemd. Gezien de brede range, houdt het Zorginstituut 44% aan in de BIA.

Patiënten met een milder ziektebeloop

De beroepsgroep geeft aan dat een deel van de patiënten met gemetastaseerd recidiverend HR+/HER2- borstkanker en een PIK3CA-mutatie geen behandeling zal starten met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant in de eerste lijn. Het gaat hierbij om patiënten met alleen botmetastasen, of een ander metastaseringspatroon zonder orgaan metastasen, bij wie sprake is van een milder ziektebeloop. De voorkeur zou bij deze patiënten uitgaan naar behandeling met een CDK4/6-remmer in combinatie met endocriene therapie, waarna (eventueel) alpelisib kan worden ingezet.

De beroepsgroep geeft aan dat circa 30% van de patiënten met gemetastaseerd HR+/HER2- borstkanker en een PIK3CA-mutatie een dergelijke milder ziektebeloop heeft. Bij ongeveer 40% hiervan zal inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant niet de voorkeursbehandeling zijn in de eerste lijn. Voor deze BIA komt het er op neer dat 12% ($30\% \times 40\%$) van de patiënten met

gemetastaseerd HR+/HER2- borstkanker en een PIK3CA-mutatie niet behandeld zal worden met inavolisib in de eerste lijn en 88% dus wel.

Fitheid/bereidheid

Niet alle patiënten zullen fit genoeg zijn of bereid zijn een behandeling met inavolisib te ondergaan. Aangezien de groep patiënten die in aanmerking komt voor inavolisib over het algemeen agressieve ziekte heeft, en zij relatief jong zijn (mediaan 54 jaar in de INAVO120-studie), gaat het Zorginstituut ervan uit dat het overgrote deel (90%) zal willen en kunnen starten met de behandeling ⁹.

Marktpenetratie

Klinische experts geconsulteerd door de registratiehouder geven aan dat het implementeren van het vervroegen van het testen op de PIK3CA-mutatie tijd nodig zal hebben. Het Zorginstituut gaat er daarom vanuit dat de marktpenetratie van inavolisib het eerste jaar nog relatief laag zal zijn: 40%. Aangezien er ook ander geneesmiddelen aankomen waarvoor getest moet worden op de PIK3CA-mutatie ¹⁰, en de implementatie van innovaties bij borstkanker over het algemeen relatief snel verlopen, verwacht het Zorginstituut dat de marktpenetratie in de jaren erna sneller zal toenemen: 60% in jaar 2, 75% in jaar 3 (Tabel 1).

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Patiënten met borstkanker stadium I-V	15.572	15.572	15.572
Waarvan HR+/HER2- (75%)	11.679	11.679	11.679
Waarvan stadium I-III (93%)	10.883	10.883	10.883
Waarvan behandeld met endocriene therapie (68%)	7.409	7.409	7.409
Waarvan een recidief met metastasen op afstand (8,4%)	622	622	622
Waarvan een PIK3CA mutatie hebben (44%)	274	274	274
Exclusief patiënten met een milder ziektebeloop (88%)	241	241	241
Waarvan fit genoeg en bereid de behandeling te ondergaan (90%)	217	217	217
Marktpenetratie	40%	60%	75%
Totale aantal patiënten dat per jaar gebruik zal maken van inavolisib	87	130	163

Afkortingen: HR+/HER2: hormoon receptor positief/ Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 negatief

Indicatieverbreding en het landschap van PIK3CA-remmers

Op dit moment lopen er verschillende studies naar inavolisib in andere behandelcombinaties en patiënten populaties:

- inavolisib i.c.m. een CDK4/6-remmer en letrozol, als eerstelijnsbehandeling bij HR+/HER2- borstkanker met PIK3CA-mutatie, ongeacht of dit een recidief is op, of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante behandeling met endocriene therapie ¹¹;
- inavolisib i.c.m. fulvestrant als tweedelijnsbehandeling voor gemetastaseerd HR+/HER2- borstkanker met PIK3CA-mutatie ¹². Dit betreft de plek waar momenteel alpelisib kan worden ingezet;
- inavolisib bij HR+/HER2+ (dus: HER2-positieve) gemetastaseerde borstkanker ¹³;

De registratiehouder geeft aan dat de eerstvolgende indicatie-uitbreiding wordt verwacht vanaf 2028.

Alpelisib, capivasertib en gedatolisib

Daarnaast is het relevant te benoemen dat alpelisib (i.c.m. fulvestrant), een ander PIK3-remmer, al sinds 2020 beschikbaar is voor Nederlandse patiënten (postmenopauzaal) met lokaal gevorderd of gemetastaseerde HR+/HER2- borstkanker en een PIK3CA-mutatie. Alpelisib kan worden ingezet na progressie op behandeling met endocriene therapie ¹⁴. De plek van alpelisib is daarmee in de tweede behandelingslijn van gemetastaseerde ziekte.

Ook is de verwachting dat er nog twee andere PIK3-remmers beschikbaar komen: capivasertib en gedatolisib. Capivasertib is al geregistreerd door de EMA (European Medicines Agency), maar wordt nog niet vergoed in Nederland. Het middel bevindt zich momenteel in de geneesmiddelen sluis ¹⁵. Gedatolisib is nog niet geregistreerd. Registratie wordt verwacht in april 2026.

Capivasertib in combinatie met fulvestrant is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker met een of meer PIK3CA/AKT1/PTEN-alteraties na recidief of progressie tijdens of na een op endocriene therapie-gebaseerde behandeling ¹⁶. Capivasertib kan hiermee breder worden ingezet dan inavolisib: zowel bij patiënten waarbij de borstkanker recidiveert tijdens of na behandeling met endocriene therapie, als bij patiënten die endocriene therapie krijgen voor gemetastaseerde borstkanker en hierop progressie ervaren ¹⁶. Bovendien is capivasertib ook geschikt voor patiënten die een andere mutatie (AKT of PTEN-mutatie) hebben dan een PIK3CA-mutatie.

Gedatolisib i.c.m. fulvestrant in de tweede of latere lijn (na een CDK4/6-remmer), wordt onderzocht bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd HR+/HER2- borstkanker en een PIK3CA-mutatie ¹⁷. Dit is een vergelijkbare plek als waar alpelisib momenteel wordt ingezet.

2.2 Substitutie

Patiënten die in aanmerking komen voor inavolisib, worden op dit moment behandeld met een CDK4/6-remmer gecombineerd met endocriene therapie. Inavolisib wordt toegevoegd aan deze behandeling, wat betekent dat er geen substitutie zal plaatsvinden. Wel is vanuit de INAVO120-studie (registratiestudie van inavolisib) bekend dat patiënten die behandeld worden met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant, gemiddeld langer behandeld worden dan patiënten die behandeld worden met palbociclib gecombineerd met endocriene therapie ¹⁸. Het Zorginstituut rekent in deze BIA daarom de kosten door van al deze geneesmiddelen.

Zoals hierboven benoemd, is alpelisib op dit moment beschikbaar als tweedelijnsbehandeling voor patiënten met een PIK3CA-mutatie. De beroepsgroep heeft aangegeven dat het niet zinvol lijkt verschillende PIK3CA-remmers na elkaar in te zetten. Het valt daarom te verwachten dat inavolisib alpelisib voor een deel van de patiënten zal substitueren. Deze (indirecte) substitutie wordt enkel in een scenario-analyse meegerekend in de huidige BIA, omdat het substitutie betreft in een latere behandelingslijn. Het Zorginstituut gaat er hierbij vanuit dat 67% van de relevante patiënten een tweedelijnsbehandeling zullen starten. Dit percentage is gebaseerd op de INAVO120-studie waarin volgens de registratiehouder 67% van de patiënten in de controle-arm een tweedelijns behandeling is gestart. Daarnaast geven door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts aan dat ongeveer 60% van de patiënten die een tweedelijnsbehandeling ontvangt, behandeld zal worden met alpelisib (zie Tabel 2).

Tabel 2: Scenarioanalyse: Geschatte aantal patiënten waarbij inavolisib alpelisib in een latere behandelingslijn zal substitueren

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totale aantal patiënten dat per jaar gebruik zal maken van inavolisib	87	130	163
Die behandeld worden in de tweede lijn (67%)	58	87	109

Die behandeld worden met alpelisib (60%)	35	52	66
Totale aantal patiënten waarbij inavolisib alpelisib zal substitueren (jaarlijks)	35	52	66

2.3 Kosten per patiënt per jaar

2.3.1 Behandelduur

Op basis van de extrapolaties (exponentieel) uit het farmaco-economische model komt de gemiddelde behandelduur uit op 23,6 maanden voor inavolisib, palbociclib en fulvestrant en 11,0 maanden voor CDK4/6-remmers i.c.m. fulvestrant.

Er bestaan geen betrouwbare data over de behandelduur van ribociclib en abemaciclib bij patiënten met HR+/HER2- gevorderd/gemetastaseerd borstkanker en een PIK3CA-mutatie. Daarom gaat het Zorginstituut ervanuit dat de behandelduur van ribociclib en abemaciclib hetzelfde is als die van palbociclib in de INOVA120-studie (11,0 maanden).

De mediane behandelduur in de registratiestudie van alpelisib i.c.m. fulvestrant was 5,5 maanden voor alpelisib en 8,3 maanden voor fulvestrant ¹⁹. Bij gebrek aan informatie over de gemiddelde behandelduur van deze geneesmiddelen, gaat het Zorginstituut er vanuit dat de mediaan vergelijkbaar is met het gemiddelde.

Het Zorginstituut gaat er in deze BIA vanuit dat patiënten halverwege het jaar starten met hun behandeling. Dit betekent dat patiënten die behandeld worden met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant in het eerste jaar gedurende een half jaar kosten maken, in het daaropvolgende jaar gedurende een volledig jaar, en in het jaar daarna nog 5,7 maanden behandeling ontvangen. Voor patiënten die de combinatie van een CDK4/6-remmer en fulvestrant krijgen, omvat het eerste jaar een behandelperiode van een half jaar, gevolgd door nog 4,8 maanden behandeling in het opvolgende jaar.

Het was in de INOVA120-studie toegestaan de dosis van inavolisib, palbociclib en fulvestrant te verlagen of te onderbreken. Gemiddeld kreeg de populatie in de studie 89,8% (inavolisib), 85,2% (palbociclib) en 95,6% (fulvestrant) van de geplande dosering (relatieve dosis intensiteit (RDI)).

2.3.2 Kosten per patient: Inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant

De gemiddelde kosten van deze combinatiebehandeling bedragen €330.035 per patiënt voor een behandeling van 23,6 maanden: €289.248 voor inavolisib; €32.562 voor palbociclib; €8.225 voor fulvestrant (Tabel 3). Hieronder staat beschreven hoe de kosten van inavolisib, palbociclib en fulvestrant zijn berekend.

De aanbevolen dosering van inavolisib is dagelijks 9 mg ¹. Inavolisib komt beschikbaar in tabletten van 3 mg en 9 mg. De apotheekinkoopprijs (AIP) bedraagt €6.282 (3 mg) en €12.564 (9 mg) per verpakking van 28 tabletten ²⁰. De kosten per verpakking van 9 mg staan daarmee gelijk aan de kosten van een behandelcyclus van 28 dagen. Met een behandelduur van 23,6 maanden (25,6 cycli van 28 dagen) en een RDI van 89,8%, bedragen de kosten per patiënt voor behandeling met inavolisib €289.248 ($€12.564 \times 25,6 \times 84,5\%$). Let op: de prijs van inavolisib per mg is hoger voor de tabletten van 3 mg dan voor de tabletten van 9 mg. Hiermee is rekening gehouden in de berekening van de RDI.

De aanbevolen dosering van palbociclib is dagelijks 125 mg gedurende 21 opeenvolgende dagen, gevolgd door een behandelvrije periode van 7 dagen ²¹. Palbociclib is beschikbaar in tabletten/capsules van 75/100/125 mg. De AIP van palbociclib bedraagt €1491 per verpakking van 21 tabletten van 125 mg (goedkoopste variant) ²⁰. Voor palbociclib staat de prijs van de verpakking dus ook gelijk aan de kosten voor een cyclus van 28 dagen. Met een gemiddelde behandelduur van 23,6 maanden (25,6 cycli van 28 dagen) en een RDI van 85,2% komen de kosten per patiënt uit op €32.562 ($€1491 \times 25,7 \times 85,2\%$).

De aanbevolen dosering voor fulvestrant is 500 mg, toegediend op dag 1 en dag 15 van de eerste behandelcyclus van 28 dagen ²². Vervolgens wordt elke 28 dagen een herhalingsinjectie van 500 mg gegeven. Hiermee staat de prijs van twee verpakkingen gelijk aan de kosten in cyclus één, de prijs van één verpakking representeert de kosten in cyclus 2 en daarna. De AIP van fulvestrant bedraagt €323 per verpakking met twee injectieflacons van 250 mg ²⁰. Met een gemiddelde behandelduur van 23,6 maanden (25,6 cycli van 28 dagen) en een RDI van 95,6% komen de kosten per patiënt uit op €8.225 ($€323 \times (25,6 + 1) \times 95,6\%$).

2.3.3 Kosten per patient: CDK4/6-remmer i.c.m. fulvestrant

Drie CDK4/6-remmers

In de Nederlandse praktijk kunnen drie verschillende CDK4/6-remmers (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) worden ingezet in combinatie met ET, als eerstelijns behandeling bij de relevante populatie. Daarom worden in deze BIA voor de substitutie de kosten van alle drie de geneesmiddelen doorgerekend. Uit de GIP-databank blijkt dat 58% van de patiënten met palbociclib wordt behandeld, 34% met ribociclib en 8% met abemaciclib ²³. Het Zorginstituut neemt aan dat deze verdeling de komende jaren constant blijft.

Gewogen gemiddelde kosten

De gewogen gemiddelde kosten van de drie CDK4/6-remmers bedragen €17.244. Met de kosten van fulvestrant (€3.999) opgeteld komt dit neer op €21.243 per patiënt. Hierbij is uitgegaan van de bovengenoemde verdeling van palbociclib, ribociclib en abemaciclib (58%, 34%, 8%) en bijbehorende kosten van €15.177, €20.311, €19.343. Hieronder staat beschreven hoe de kosten van de drie CDK4/6-remmers afzonderlijk zijn berekend (zie ook Tabel 3).

- Palbociclib: Voor dit middel is uitgegaan van de aanbevolen dosering van 125 mg gedurende 21 dagen, gevolgd door 7 dagen behandelvrij. Een bijbehorende AIP van €1491 per cyclus van 28 dagen, en een RDI van 85,2% (zie 2.2.1). De behandelduur bedraagt 11,0 maanden (11,9 cycli van 28 dagen) en daarmee de kosten €15.177 ($11,9 \times €1491 \times 85,2\%$).
- Ribociclib: Voor dit middel is uitgegaan van de aanbevolen dosering van 600 mg eenmaal daags (drie tabletten van 200 mg) gedurende 21 opeenvolgende dagen, gevolgd door 7 dagen zonder inname ²⁴. Een AIP van €1.995 per verpakking van 63 tabletten van 200 mg ²⁰. Deze kosten staan gelijk aan de kosten per cyclus van 28 dagen, aangezien er $21 \times 3 = 63$ tabletten per cyclus nodig zijn. En een RDI van 85,2% (gelijk met palbociclib). Met een behandelduur van 10,8 maanden (11,9 cycli van 28 dagen) bedragen de kosten: €20.311 ($11,9 \times €1.995 \times 85,2\%$).
- Abemaciclib: De aanbevolen dosering voor dit middel is 150 mg tweemaal daags ²⁵. De AIP van abemaciclib is €1.900 per verpakking van 56 tabletten van 150 mg ²⁰. Een verpakking staat dus gelijk aan de kosten in een cyclus van 28 dagen. Een RDI van 85,2% wordt aangenomen. Met een behandelduur van 11,0 maanden (11,9 cycli van 28 dagen) bedragen de kosten: €19.343 ($11,9 \times €1.900 \times 85,2\%$).

De kosten van fulvestrant zijn eveneens gebaseerd op de behandelduur van 11,0 maanden (11,9 cycli van 28 dagen), de aanbevolen dosering (cyclus 1: 500 mg op dag 1 en 15, na cyclus 1: elke 28 dagen), een prijs van €646 voor cyclus 1 en €323 voor alle vervolgcycli, een RDI van 95,6%.

2.3.4 Kosten per patiënt: alpelisib i.c.m. fulvestrant als tweedelijnsbehandeling (i.h.k.v. een scenario-analyse)

De gemiddelde kosten van alpelisib i.c.m. fulvestrant bedragen €20.881 per patiënt voor een behandeling van 5,5 maanden en 8,3 maanden: €17.788 voor alpelisib (5,5 maanden); €3.093 voor fulvestrant (8,3 maanden) (Tabel 3). Hieronder staat beschreven hoe de kosten van alpelisib en fulvestrant zijn berekend.

De aanbevolen dosering van alpelisib is dagelijks 300 mg. Alpelisib is beschikbaar in tabletten van 150 mg. De apotheekinkoopprijs (AIP) bedraagt €3.600 per verpakking van 56 tabletten. De kosten per verpakking staan daarmee gelijk aan de kosten van een behandelcyclus van 28 dagen (dagelijks 2 tabletten van 150 mg). Met een behandelduur van 5,5 maanden (5,97 cycli van 28 dagen) en een RDI van 82,7%, bedragen de kosten per patiënt voor behandeling met alpelisib €17.788 ($€3.600 * 5,97 * 82,7\%$).

De kosten van fulvestrant zijn gebaseerd op de behandelduur van 8,3 maanden (9,0 cycli van 28 dagen), de aanbevolen dosering (cyclus 1: 500 mg op dag 1 en 15, na cyclus 1: elke 28 dagen), een prijs van €646 voor cyclus 1 en €323 voor alle vervolgcycli en een RDI van 95,6%.

Tabel 3: Kosten per patiënt van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant, CDK4/6-remmers i.c.m. fulvestrant, alpelisib i.c.m. fulvestrant

	Kosten hele behandeling	Kosten gedurende de eerste 6 maanden	Kosten vervolg jaar	Kosten gedurende vervolg maanden
Inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant (behandelduur 23,6 maanden)				
Inavolisib	€ 289.248	€ 73.538	€ 147.075	€ 68.635
Palbociclib	€ 32.562	€ 8.279	€ 16.557	€ 7.727
Fulvestrant	€ 8.225	€ 2.321	€ 4.025	€ 1.878
<i>Totaal</i>	<i>€ 330.035</i>	<i>€ 84.137</i>	<i>€ 167.657</i>	<i>€ 78.240</i>
CDK4/6 i.c.m. fulvestrant (behandelduur 11,0 maanden)				
Palbociclib (58%)	€ 15.177	€ 8.279	n.v.t.	€ 6.899
Ribociclib (34%)	€ 20.311	€ 11.079	n.v.t.	€ 9.232
Abemaciclib (8%)	€ 19.343	€ 10.551	n.v.t.	€ 8.792
Gewogen gemiddelde CDK4/6	€ 17.244	€ 9.406	n.v.t.	€ 7.838
Fulvestrant	€ 3.999	€ 2.321	n.v.t.	€ 1.677
<i>Totaal</i>	<i>€ 21.243</i>	<i>€ 11.727</i>	<i>n.v.t.</i>	<i>€ 9.515</i>
Alpelisib i.c.m. fulvestrant als tweedelijnsbehandeling (behandelduur 5,5 maanden alpelisib en 8,3 maanden fulvestrant)				
Alpelisib	€ 17.788	€17.788	n.v.t.	n.v.t.
Fulvestrant	€ 3.093	€ 2.321	€ 772	n.v.t.
<i>Totaal</i>	<i>€ 20.881</i>	<i>€ 20.109</i>	<i>€ 772</i>	<i>n.v.t.</i>

In deze berekeningen is uitgegaan van lijstprijzen. Dit zijn niet de daadwerkelijk betaalde prijzen.

2.3.5

Kosten per patiënt met prijskortingen (i.h.k.v. een scenario analyse)

Het Zorginstituut rekent in de BIA met lijstprijzen. Voor de huidige BIA is het echter relevant te benoemen dat er prijsarrangementen bestaan voor zowel de CDK4/6-remmers als alpelisib²⁶. Dit betekent dat de werkelijke prijzen lager zullen uitvallen, waardoor ook de budgetimpact zal veranderen. Voor het huidige rapport vindt het Zorginstituut het informatief een scenario analyse te presenteren waarbij in de budgetimpactanalyse rekening is gehouden met

prijskortingen. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de prijskortingen voor de betreffende middelen confidentieel zijn. Er wordt daarom gerekend met een fictieve prijskorting van 32%. Deze korting is gebaseerd op de gemiddelde prijskorting die is onderhandeld voor alle geneesmiddelen binnen de medisch-specialistische zorg in 2023.

De kosten per patiënt per behandeling voor inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant, CDK4/6-remmers i.c.m. fulvestrant en alpelisib i.c.m. fulvestrant na het toepassen van de korting staan in tabel 4.

Tabel 4: Kosten per patiënt van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant, CDK4/6-remmers i.c.m. fulvestrant, alpelisib i.c.m. fulvestrant met prijskorting van 32% op CDK4/6-remmers en alpelisib

	Kosten hele behandeling met korting van 32% op CDK4/6-remmers en alpelisib
Inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant (behandelduur 23,6 mnd)	€ 319.615
CDK4/6-remmers i.c.m. fulvestrant (behandelduur 11,0 mnd)	€ 15.725
Alpelisib i.c.m. fulvestrant (behandelduur 5,5 mnd/8,3 mnd)	€15.189

2.3.6 Kosten van testen op een PIK3CA-mutatie

De kosten voor het testen op een PIK3CA-mutatie worden niet meegenomen in de BIA berekeningen, omdat alleen kosten van geneesmiddelen meegenomen worden. Wel heeft het Zorginstituut een pragmatische berekening gemaakt om de totale kosten van testen in te schatten. Hierbij is aangenomen dat alle patiënten gebruik zullen maken van een test gebaseerd op tumorweefsel (zie H1.2.2), dat de kosten van deze testen €275,63 per test bedragen en dat testen op een PIK3CA-mutatie vóór tweedelijsbehandeling gesubstitueerd zal worden. De kosten van testen zijn hierbij gebaseerd op het tarief voor eenvoudige moleculaire diagnostiek op weefsel of cellen op een beperkt aantal genen en/of micro-organismen, zoals gepubliceerd in het tarievendocument van een zorgverzekeraar (declaratiecode: 50541) ²⁷. Uit deze berekening volgt dat de totale kosten circa €60.914 zullen bedragen ((163-66)*(1/44%)*€265,12). De 44% in deze berekening betreft het percentage patiënten dat positief test op de PIK3CA-mutatie (zie H 2.1)

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Jaarlijks worden er 15.572 patiënten gediagnostiseerd met invasief borstkanker
- 75% van de patiënten met invasief borstkanker heeft HR+/HER2- borstkanker
- 93% van de patiënten met invasief borstkanker heeft borstkanker stadium I-III
- 68% van de patiënten met HR+/HER2- borstkanker stadium I-III ontvangt endocriene therapie
- 8,4% van de patiënten met stadium I-III borstkanker (HR+/HER2-) krijgt een gemetastaseerd recidief gedurende behandeling met endocriene therapie, of binnen 1 jaar na voltooiën ervan
- 44% van de patiënten met HR+/HER2- gemetastaseerd recidiverend borstkanker heeft een PIK3CA-mutatie
- 12% van de patiënten met HR+/HER2- gemetastaseerd recidiverend borstkanker met een PIK3CA-mutatie heeft een milder ziektebeloop en zal geen behandeling starten met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant in de eerste lijn

- 90% van de patiënten die in aanmerking komt voor inavolisib is fit genoeg voor de behandeling en bereid deze te starten
- De marktpenetratie is 40% in jaar 1, 60% in jaar 2 en 75% in jaar 3
- 67% van de patiënten zal een tweedelijsbehandeling starten (scenarioanalyse)
- 60% van de patiënten die een tweedelijsbehandeling ontvangt, zal behandeld worden met alpelisib (scenarioanalyse)
- Patiënten starten hun behandeling halverwege het jaar
- De behandelduur met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant bedraagt 23,6 maanden op basis van de exponentiele extrapolatie in het FE-model
- De behandelduur met CDK4/6-remmers i.c.m. fulvestrant bedraagt 11 maanden op basis van de exponentiele extrapolatie in het FE-model
- 58% van de patiënten behandeld met CDK4/6-remmer wordt behandeld met palbociclib, 34% met ribociclib en 8% met abemaciclib.
- De behandelduur van ribociclib en abemaciclib is hetzelfde als die van palbociclib
- De behandelduur met alpelisib i.c.m. fulvestrant bedraagt 5,5 maanden voor alpelisib en 8,3 maanden voor fulvestrant. Hierbij wordt aangenomen dat de mediane behandelduur gelijk is met de gemiddelde behandelduur.
- In deze berekeningen is uitgegaan van lijstprijzen. Dit zijn niet de daadwerkelijk betaalde prijzen.
- Patiënten die getest worden zullen gebruik maken van een test gebaseerd op tumorweefsel (zie H1.2.2), de kosten bedragen €275,63 per test
- Testen op een PIK3CA-mutatie vóór tweedelijsbehandeling zal gesubstitueerd worden.
- In een scenario analyse is aangenomen dat de prijskortingen op CDK4/6-remmers en alpelisib 32% bedragen.

Budgetimpact

In tabel 4 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2-lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. In tabel 5 is een scenario analyse gepresenteerd waarbij rekening wordt gehouden met substitutie van alpelisib in de tweede behandellijn.

Het macrokostenbeslag van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant bedraagt **€7,3 miljoen** in jaar 1, **€25,5 miljoen** in jaar 2 en **€42,3 miljoen** in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact **€6,3 miljoen** in jaar 1, **€23,2 miljoen** in jaar 2 en **€39,2 miljoen** in jaar 3. Wanneer ook nog rekening gehouden wordt met substitutie van alpelisib in de tweede lijn, bedraagt de budgetimpact **€37,8 miljoen** in jaar 3. De budgetimpact verandert nauwelijks na toepassing van geschatte prijskortingen op de CDK4/6-remmers en alpelisib (tabel 5).

Tabel 5: Budgetimpact base case en scenario analyses

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Marktpenetratie	40%	60%	75%
Aantal patiënten	87	130	163
Totale kosten per jaar inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant (macrokostenbeslag)	€ 7.319.960	€ 25.524.063	€ 42.316.756
Totale kosten per jaar CDK4/6-remmer i.c.m. fulvestrant	€ 1.020.278	€ 2.352.399	€ 3.148.565
Scenario analyse - Totale kosten per jaar alpelisib i.c.m. fulvestrant	€ 703.303	€ 1.077.895	€ 1.358.002
Budgetimpact – base case	€ 6.299.682	€ 23.171.665	€ 39.168.191
Budgetimpact – scenario analyse	€ 5.596.379	€ 22.093.769	€ 37.810.189
Budgetimpact – scenario analyse met prijskortingen op de CDK4/6-remmers (32%)	€ 6.331.069	€ 22.975.834	€ 38.649.187
Budgetimpact – scenario analyse met substitutie van alpelisib	€ 5.596.379	€ 22.093.769	€ 37.810.189
Budgetimpact – scenario analyse met prijskortingen op de CDK4/6-remmers (32%) & substitutie van alpelisib met ook een prijskorting op alpelisib (32%)	€ 5.826.842	€ 22.195.409	€ 37.664.167

Conclusie

Naar verwachting zullen er circa 163 patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2-gemetastaseerde borstkanker gebruik gaan maken van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant. De kosten per patiënt per behandeling bedragen €330.035. Er vindt substitutie plaats van een CKD4/6-remmer (palbociclib, ribociclib of abemaciclib) i.c.m. fulvestrant, waarvan de kosten per patiënt per behandeling €21.243 bedragen. Ook vindt er substitutie plaats van de reeds beschikbare PIK3CA-remmer alpelisib i.c.m. fulvestrant in de volgende behandellijn. De kosten hiervan bedragen €20.881.

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant **€42,3 miljoen**. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op **€39,2 miljoen**. Wanneer ook rekening wordt gehouden met substitutie van alpelisib in de tweede lijn, komt de budgetimpact uit op **€37,8 miljoen** in jaar 3. De budgetimpact verandert nauwelijks na toepassing van geschatte prijskortingen op de CDK4/6-remmers en alpelisib.

Er bestaat onzekerheid over het percentage patiënten met een PIK3CA-mutatie en de marktpenetratie. Hierdoor zou de budgetimpact in werkelijkheid anders kunnen uitvallen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 8 juni 2026.

1. European Medicines Agency. EPAR: Inavolisib (Itovebi): 2025.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/itovebi>
2. Federatie Medisch Specialisten. Borstkanker - Endocriene therapie. 2020.
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/behandeling_invasief_carcinoom/adjuvante_systemische_behandeling/endocriene_therapie.html
3. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Cijfers over borstkanker.
<https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/cijfers#:~:text=Incidentie%20borstkanke,r,via%20het%20bevolkingsonderzoek%20worden%20opgespoord.>
4. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). Inavolisib bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd hormoonreceptorpositief, HER2-negatief mammacarcinoom met een PIK3CA-mutatie. 2025.
<https://www.nvmo.org/bom/inavolisib-bij-het-lokaal-gevorderd-of-gemetastaseerd-hormoonreceptorpositief-her2-negatief-mammacarcinoom-met-een-pik3ca-mutatie/?meta>
5. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). KNT-lijst mammacarcinoom. 2026.
6. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). NKR-cijfers Incidentie per jaar, Aantal: Invasief mammacarcinoom. https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=764c3d98-35c5-4ba2-9255-d22a92de0b4e
7. Meijer J, van den Bongard H, Koppert L, et al. Trends in local, regional and contralateral breast tumor recurrence within five years after diagnosis in the Netherlands: a population-based study including 121347 patients. *The Breast*. 2025;104673.
8. Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, et al. A systematic review of the prevalence and diagnostic workup of PIK3CA mutations in HR+/HER2–metastatic breast cancer. *International Journal of Breast Cancer*. 2020;2020(1):3759179.
9. Turner NC, Im S-A, Saura C, et al. Inavolisib-based therapy in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(17):1584-1596.
10. Zorginstituut Nederland. Horizonscan geneesmiddelen: Gedatolisib. 2026.
<https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/gedatolisib?lang=nl>
11. Cortés J, Basho R, Jhaveri K, et al. 408TIP INAVO123: Phase III study of first-line (1L) inavolisib/placebo+ a CDK4/6 inhibitor+ letrozole (INAVO/PBO+ CDK4/6i+ LET) in participants (pts) with PIK3CA-mutated (mut), hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–), endocrine-sensitive advanced breast cancer (aBC). *ESMO Open*. 2025;10
12. Juric D, Kalinsky K, Im S-A, et al. INAVO121: Phase III study of inavolisib (INAVO)+ fulvestrant (FUL) vs. alpelisib (ALP)+ FUL in patients (pts) with hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+, HER2–) PIK3CA-mutated (mut) locally advanced or metastatic breast cancer (LA/mBC). *American Society of Clinical Oncology*; 2023.
13. Swain SM, Barrios Sr CH, Basho RK, et al. INAVO122: A phase III study of maintenance inavolisib or placebo+ pertuzumab+ trastuzumab following induction with pertuzumab+ trastuzumab+ a taxane in patients (pts) with PIK3CA-mutated, HER2-positive advanced breast cancer (HER2+ aBC). *American Society of Clinical Oncology*; 2024.
14. European Medicines Agency. EPAR: Piqray (alpelisib):
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/piqray>
15. Zorginstituut Nederland. Overzicht geneesmiddelen in de sluis.
<https://www.zorginstituutnederland.nl/wat-wij-doen/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis>

16. European Medicines Agency. EPAR: Truqap (capivasertib). 2025.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/truqap>
17. clinicaltrials.gov. Gedatolisib Plus Fulvestrant With or Without Palbociclib vs Standard-of-Care for the Treatment of Patients With Advanced or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (VIKTORIA-1) (VIKTORIA-1). 2026.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05501886>
18. Jhaveri KL, Im S-A, Saura C, et al. Overall survival with inavolisib in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. New England Journal of Medicine. 2025;
19. André F, Ciruelos E, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. Annals of Oncology. 2021;32(2):208-217.
20. Z-index. G-standaard Februari 2026.
21. European Medicines Agency. EPAR: palbociclib (iIbrance) : EPAR
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance>
22. European Medicines Agency. EPAR: Faslodex (fulvestrant) : EPAR 2018.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/faslodex>
23. Zorginstituut Nederland. Aantal gebruikers 2020-2024 voor ATC-subgroep L01EF : Cyclineafhankelijke (cdk-)kinaseremmers. 2026.
24. European Medicines Agency. EPAR: ribociclib (Kisqali). 2024.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>
25. European Medicines Agency. EPAR: abemaciclib (Verzenios): EPAR. 2018;
26. Zorgverzekeraars Nederland. <https://www.zn.nl/afspraken/>
27. CZ. Tarieven Medisch Specialistische Zorg per 1 januari 2026. https://czdirect.cz.nl/-/media/files/czdirect/actueel/voorwaarden/gemiddeld-ongewogen-gecontracteerde-tarieven-msz.pdf?sc_lang=nl-NL&hash=76E4584F4A8A8C61B5B5080A9394EA93



Farmaco-economisch rapport voor inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant bij de behandeling van patiënten 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

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Colofon

Zaaknummer	2025020541 A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Roche Registration GmbH

Inhoudsopgave

Colofon	2
Farmaco-economisch rapport	4
Inleiding	4
Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie	4
Referentiewaarde	4
Vergelijkende behandeling	5
Kosteneffectiviteitsanalyse	5
Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder	5
Discussie	6
Weging en oordeel van het Zorginstituut	8
Eindconclusie	9
Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder	10
Methodiek	10
1. PICOTS	10
2. Modelstructuur	11
3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden	11
4. Utiliteiten	13
5. Kosten	14
6. Validatie	14
7. Onzekerheidsanalyses	14
Resultaten	15
1. Base case analyse	15
2. Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)	17
3. Scenarioanalyses	18
4. Value Of Information (VOI) analyse	18
Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder	20
1. PICOTS	20
2. Modelstructuur	21
3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden	21
4. Utiliteiten	22
5. Kosten	23
6. Validatie	23
7. Onzekerheidsanalyses	24
8. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse en onzekerheidsanalyses	24
Referenties	26

Farmaco-economisch rapport

Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van inavolisib (Itovebi®) in combinatie met (i.c.m.) palbociclib en fulvestrant bij de behandeling van volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, hormoonreceptor (HR+)-positieve, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2- (HER2-)-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit van de nieuwe behandeling. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt het Zorginstituut een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat het Zorginstituut zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschaffkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (*quality-adjusted life year*): een levensjaar gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat. Dit noemen we de *incremental cost effectiveness ratio* (ICER).

Per september 2025 hebben de farmaco-economische rapporten van het Zorginstituut een andere lay-out dan u van ons gewend bent. Het hoofdrapport omvat nu uitsluitend een samenvatting. Daarnaast zijn er twee bijlages toegevoegd:

- Bijlage A: hierin vindt u een korte samenvatting van de methoden en resultaten van de analyse van de registratiehouder
- Bijlage B: hierin vindt u een opsomming van de discussiepunten ten aanzien van de analyse van de registratiehouder. Deze discussiepunten zijn ingedeeld in verschillende categorieën (bv. PICOTS en modelstructuur) en ook wordt er aangegeven of het een belangrijk (major) of minder belangrijk (minor) discussiepunt betreft.

Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie

Inavolisib (Itovebi®) i.c.m. palbociclib en fulvestrant is geïndiceerd voor volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2-, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de bovenstaande indicatie.

Het Zorginstituut heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat behandeling met inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant een therapeutische meerwaarde biedt bij volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2-, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling (hierna: PIK3CA/HR+/HER2, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker) (zie Farmacotherapeutisch Rapport paragraaf 4.2).

Referentiewaarde

Het Zorginstituut gebruikt een referentiewaarde om te bepalen of een geneesmiddel kosteneffectief is. De referentiewaarde bepaalt het maximale bedrag dat we als samenleving per extra QALY willen uitgeven. Bij patiënten met PIK3CA/HR+/HER2- lokaal gevorderde of

gemetastaseerde borstkanker is een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY vastgesteld.

Het Zorginstituut bepaalt de referentiewaarde door te kijken naar hoeveel gezondheid iemand verliest door een ziekte. Dit wordt de ziektelast genoemd. De ziektelast wordt berekend met de *proportional shortfall* methode. Om dit te kunnen berekenen wordt ook de *absolute shortfall* in kaart gebracht.

Voor PIK3CA/HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bedraagt de *proportional shortfall* 0,92 en de *absolute shortfall* 23,53 QALY's.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant vergeleken met een CDK4/6-remmer (palbociclib, ribociclib of abemaciclib) en fulvestrant.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd (zie Bijlage A voor meer informatie over de methode).

Er is gebruik gemaakt van een *partitioned survival model* (PSM) dat onderscheid maakt tussen vier gezondheidstoestanden: progressievrije overleving, eerste ziekteprogressie, tweede ziekteprogressie en overlijden. De belangrijkste klinische studie die geldt als input voor het model is de INOVA120-studie ^{1,2}. Dit is een gerandomiseerde, dubbel geblindeerde, multicenter fase III studie waarin de effectiviteit en veiligheid van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant werd vergeleken met placebo gecombineerd met palbociclib en fulvestrant als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met PIK3CA gemuteerde HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Voor de kosteneffectiviteitsanalyse is aangenomen dat het effect van de andere CDK4/6-remmers (ribociclib en abemaciclib) gelijk is aan dat van palbociclib, waarmee is vergeleken in de INOVA120-studie.

De mediane follow-up van de INOVA120-studie bedroeg 34,2 maanden in de inavolisib-arm en 32,3 maanden in de controle-arm (data *cut-off* november 2024). Resultaten uit de klinische studie zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 46 jaar (levenslange tijdshorizon).

In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen.

Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder

De registratiehouder rapporteert twee sets aan resultaten: 1) gebaseerd op een analyse waarin de registratiehouder zoveel mogelijk de verzoeken van het Zorginstituut heeft opgevolgd; 2) gebaseerd op een analyse waarin de registratiehouder modelaannames toepast die zij het best passend vindt. Dit heeft de registratiehouder gedaan omdat zij zich niet in alle gevraagde verzoeken kan vinden. In het huidige rapport zijn alleen de eerste set resultaten gerapporteerd: de analyse die het best aansluit bij de wensen van het Zorginstituut. De ICER conform deze analyse bedraagt €489.619 per QALY (zie tabel hieronder). Het Zorginstituut beschouwt dit de base case analyse van de registratiehouder. De ICER die hoort bij de analyse die de registratiehouder het meest passend vindt bedraagt €419.623 per QALY (verdere resultaten hiervan zijn niet gerapporteerd in dit rapport).

	inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant (BI)	CDK4/6 remmers i.c.m. fulvestrant*	Incrementeel
LYs	3,62 (2,75-4,55)	3,12 (2,42-3,84)	0,50 (0,30-0,75)
QALYs	2,60 (2,04-3,21)	2,04 (1,62-2,49)	0,56 (0,40-0,78)

Totale kosten	€ 538.540 (458.440- 618.683)	€ 262.952*	€ 275.589*
kosten per QALY (ICER)			€489.619
NMB			-€230.560

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval op basis van de probabilistische analyse; LYs = Life Years; QALY= Quality Adjusted Life Years; NMB = Net Monetary Benefit. *De registratiehouder geeft aan dat het voor het gewogen gemiddelde niet mogelijk is een betrouwbaarheidsinterval te berekenen.

De winst in QALYs wordt met name gedreven doordat patiënten die behandeld worden met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant, langer progressievrij zijn en langer leven dan patiënten die behandeld worden met een CDK4/6 remmer i.c.m. fulvestrant.

De incrementele kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelenkosten van inavolisib.

Discussie

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder zorgvuldig beoordeeld en hierbij verschillende sterke punten en kritiekpunten geïdentificeerd. Bovendien zijn aanpassingen in het model doorgevoerd waar het Zorginstituut dit nodig vond. De belangrijkste discussiepunten zijn hieronder beschreven.

- In de registratiestudie (INOVA120-studie) zijn zowel de progressievrije als de algehele overleving gemeten. Deze data zijn passend bij het modeltype en voldoende matuur om de lange termijneffecten mee te schatten voor het kosteneffectiviteitsmodel.
- Het Zorginstituut kan zich vinden in het type model dat is gebruikt voor de kosteneffectiviteitsanalyse. De modelstructuur sluit grotendeels aan bij modellen die vaak worden gebruikt binnen dit ziektegebied. Voor de onderdelen van het model die afwijken van vergelijkbare modellen, is extra onderbouwing verstrekt.
- De registratiehouder heeft gehoor gegeven aan de meeste verzoeken van het Zorginstituut naar aanleiding van de initiële analyse, en daarvoor een additionele validatiesessie gedaan met klinische experts, aanpassingen gedaan in de base-case analyse en scenarioanalyses uitgevoerd.
- De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut de vergelijkende behandeling in de kosteneffectiviteitsanalyse (CDK4/6-remmers i.c.m. endocriene therapie) gemodelleerd conform de INOVA120-studie waarin alleen vergeleken is met palbociclib i.c.m. endocriene therapie. Hierbij wordt aangenomen dat de effectiviteit van de drie CDK4/6-remmers (palbociclib, ribociclib en abemaciclib) die beschikbaar zijn in de Nederlandse praktijk vergelijkbaar is. Dit is in lijn met het FT-rapport (zie H. 1.2.4).
- De keuze voor extrapolatie van de overleving is van grote invloed op de resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse. Het Zorginstituut kan zich vinden in de keuze van de registratiehouder aangezien gekozen is voor een curve die zowel klinisch plausibel lijkt als die lijkt aan te sluiten bij de data. Wel blijft dit een onzekere factor in de analyse.
- Het Zorginstituut had bij het initiële model kritiek op de keuze van de extrapolatie van de PFS en PFS2. De registratiehouder heeft dit conform de verzoeken van het Zorginstituut aangepast.
- De registratiehouder gebruikt in het model een combinatie van Kaplan-meier curves met extrapolaties om de lange termijn progressievrije overleving en behandelduur te schatten. Hoewel het Zorginstituut gehele geëxtrapoleerde curves over het algemeen prefereert, kan het Zorginstituut zich vinden in de onderbouwing van de registratiehouder hier in dit geval van af te wijken. Wel merkt het Zorginstituut op dat de keuze van het afkappunt onzeker is en invloed heeft op de resultaten (zie Bijlage B).
- De registratiehouder neemt in de basecase analyse de kosten van testen op een PIK3CA-mutatie mee en neemt hierbij aan dat getest gaat worden op tumorweefsel. Het is echter onzeker wat de precieze kostprijzen zijn van de test en ook of er in de praktijk getest zal worden op tumorweefsel of ctDNA (zie H 3.3.1. en 4.1.6 Farmacotherapeutisch rapport). Hierdoor is de werkelijke impact van de kosten van

testen op de resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse ook onzeker. Mocht in de praktijk gekozen worden voor een test op basis van ctDNA, dan zal de kosteneffectiviteit van inavolisib ongunstiger uitpakken.

- De INOVA120-studie, waarop de kosteneffectiviteitsanalyse is gebaseerd, sluit niet goed aan bij de Nederlandse praktijk voor wat betreft de inzet van vervolgbehandelingen. In de Nederlandse praktijk krijgen patiënten namelijk andere vervolgbehandelingen dan in de studie. Dit is een probleem omdat het Zorginstituut de kosteneffectiviteitsanalyse zoveel mogelijk wil laten aansluiten bij de Nederlandse praktijk. Voor de huidige kosteneffectiviteitsanalyse zit het probleem met name in de controle-arm van de INOVA120-studie. Daar kreeg een beperkt deel van de patiënten alpelisib (10%) voorgeschreven als vervolgbehandeling, terwijl patiënten in Nederland met de betreffende indicatie standaard behandeld worden met dit geneesmiddel (naar schatting krijgt 60% van de patiënten alpelisib). Het is lastig vast te stellen hoe de geobserveerde effecten (d.w.z. de PFS2 en de OS) van de controlegroep van de INOVA120-studie zouden veranderen met meer inzet van alpelisib. Daarom is het ook lastig om de kosteneffectiviteitsanalyse te laten aansluiten bij de Nederlandse praktijk. Het Zorginstituut is van mening dat het voor de huidige analyse het meest passend is deze te laten aansluiten op de INOVA120-studie. Dit geeft de meest zuivere schatting van de verhouding tussen de kosten en effecten van gegeven behandelingen en vervolgbehandelingen. Aanpassingen aan het model van de registratiehouder waren hiervoor nodig:

Aanpassing van de analyse: Het Zorginstituut heeft de inzet van vervolgbehandeling van zowel de interventie als controle-arm in het kosteneffectiviteitsmodel in overeenstemming gebracht met de INOVA120-studie. In het model van de registratiehouder kreeg 0% van de patiënten vervolgbehandeling met alpelisib na inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant en 60% na een CDK4/6-remmer i.c.m. fulvestrant. Het Zorginstituut heeft dit aangepast naar respectievelijk 6% en 10%. De verhouding van overige vervolgbehandelingen zijn voor de controle-arm ook aangepast (72,5% capecitabine i.p.v. 36,6%, 28,4% exemestaan i.p.v. 14,4%). In een scenario analyse worden resultaten gepresenteerd waarin vervolgbehandelingen meer in overeenstemming zijn gebracht met de Nederlandse praktijk, zoals de registratiehouder heeft gedaan in haar analyse. Het Zorginstituut vindt het belangrijk deze resultaten ook te presenteren omdat de kosteneffectiviteitsanalyse idealiter zo veel mogelijk moet aansluiten bij de Nederlandse praktijk. Een belangrijke aanname achter deze analyse is echter dat vervolgbehandelingen geen invloed hebben op de effectiviteit (PFS2 en OS). Of dit werkelijk zo is, is onzeker (zie Bijlage B voor details).

- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gebruikte kwaliteit van leven waarde (utiliteitwaarde) voor de gezondheidstoestand 'tweede ziekteprogressie'. Deze lijkt onwaarschijnlijk laag vergeleken met de utiliteiten die zijn toegepast voor de progressievrije overleving en de eerste ziekteprogressie (0,501 vergeleken met 0,81 en 0,73) en is gebaseerd op een sterk verouderde, niet-passende studie. Het Zorginstituut preferereert het gebruik van de utiliteitwaarde gebaseerd op de INOVA120-studie, hoewel ook hier beperkingen aan zitten: gebaseerd op een kleine, waarschijnlijk geselecteerde groep patiënten. Dit blijft dus een onzekere factor in de analyse.

Aanpassing van de analyse: Het Zorginstituut heeft deze input parameter aangepast: van 0,501 (SE: 0,011) naar 0,707 (SE: 0,025) zoals geobserveerd in de INOVA120-studie. In de probabilistische analyse die het Zorginstituut heeft gedraaid om de nieuwe basecase resultaten te berekenen, zijn tevens alle utiliteitwaarden van de behandelarmen identiek gevarieerd (zie Bijlage B).

Met alle bovengenoemde aanpassing tezamen wordt de (probabilistische) ICER **€613.940 per QALY (+25%)**. Binnen de scenarioanalyse waarin vervolgbehandelingen meer in overeenstemming zijn gebracht met de Nederlandse praktijk, bedraagt de ICER **€575.638 per QALY**. *Let op: in dit scenario zijn de*

utiliteiten ook gemodelleerd conform de voorkeuren van het Zorginstituut (zie hierboven).

- Het is zeer waarschijnlijk dat de verschillende behandelingen waarmee wordt gerekend in het model niet kosteneffectief zijn met de huidige listprijzen. Voor deze behandelingen, namelijk de CDK4/6-remmers (waarvan palbociclib als gelijktijdige behandeling met inavolisib en palbociclib, ribociclib en abemaciclib als vergelijkende behandeling) en alpelisib (als vervolgbehandeling), bestaan prijsarrangementen waardoor de prijzen in de praktijk lager liggen en de middelen mogelijk wel kosteneffectief zijn. Het Zorginstituut is van mening dat het toepassen van prijskortingen een relevant scenarioanalyse is. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat de prijskortingen voor de betreffende geneesmiddelen confidentieel zijn. Het Zorginstituut rekent een geschat kortingspercentage door dat is gebaseerd op de gemiddelde prijskorting die is onderhandeld voor alle geneesmiddelen binnen de medisch-specialistische zorg: 32% in 2023. Met het toepassen van dit kortingspercentage daalt de ICER die het Zorginstituut heeft berekend naar €606.035 (-1%); de benodigde prijskorting op inavolisib bedraagt dan 92%. Wanneer voor de CDK4/6-remmers een percentage van 55% wordt aangehouden, gebaseerd op input van de registratiehouder, daalt de ICER naar €599.058 met (circa -2%). De benodigde prijskorting bedraagt dan 89%.

Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse met aanpassingen van het Zorginstituut

	inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant (BI)	CDK4/6 remmers i.c.m. fulvestrant*	Incrementeel
LYs	3,63	3,13	0,50
QALYs	2,81	2,33	0,48
Totale kosten	€539.934	€246.911	€293.022
kosten per QALY (ICER)			€613.940
NMB			€-254.840

*De referentiewaarde blijft 80.000 bij deze basecase

Weging en oordeel van het Zorginstituut

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse na aanpassing van het Zorginstituut van voldoende kwaliteit is en dat de resultaten bruikbaar zijn voor besluitvorming.

Het Zorginstituut is van mening dat de analyse van de registratiehouder voldoende in elkaar zit. Het Zorginstituut had in eerste instantie kritiek op de manier waarop de vergelijkende behandeling was gemodelleerd, op de lange termijn schattingen van de progressievrije overleving en de overleving en op een kwaliteit van leven waarde. De registratiehouder heeft meerdere zaken aangepast, klinische experts geraadpleegd en de relevante aspecten nader toegelicht. Hierdoor zijn de lange termijn schattingen meer plausibel en methodologisch correcter.

De registratiehouder heeft ervoor gekozen de waarde voor kwaliteit van leven niet aan te passen conform het verzoek van het Zorginstituut. Dit vanwege hun gebrek aan vertrouwen in de gevraagde waarde (geobserveerd in de INOVA120-studie) welke gebaseerd is op een kleine groep patiënten die de vragenlijst heeft ingevuld. Het Zorginstituut erkent de beperking maar blijft wel bij haar standpunt dat de bron die de registratiehouder gebruikt in de analyse nog minder goed past: deze is sterk verouderd en sluit slecht aan bij de Nederlandse situatie en voorkeuren conform de richtlijn voor economische evaluaties. Het Zorginstituut heeft deze aanpassing daarom zelf in het model doorgevoerd.

De registratiestudie van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant (INOVA120-studie) sluit niet aan bij de Nederlandse praktijk voor wat betreft de inzet van vervolgbehandelingen, met name in de controle-arm. Hierdoor is het lastig om de kosteneffectiviteitsanalyse op een betrouwbare manier te laten aansluiten bij de Nederlandse praktijk, terwijl dat wel is wat het Zorginstituut idealiter ziet. Voor de huidige analyse is het Zorginstituut van mening dat het het meest passend is deze te laten aansluiten op de INOVA120-studie. Dit geeft de meest zuivere schatting van de verhouding tussen de kosten en effecten van gegeven behandelingen en vervolgbehandelingen. De ICER komt hierbij uit op €613.940 per/QALY. Het Zorginstituut vindt het wel belangrijk ook een analyse te presenteren waarbij gepoogd is deze beter te laten aansluiten bij de Nederlandse praktijk. De ICER komt daarmee uit op €575.638. Een belangrijke aanname onderliggende dit scenario is dat vervolgbehandelingen in de controle arm geen invloed hebben op de effectiviteit.

Er zijn tevens een scenarioanalyses gepresenteerd waarin kortingspercentages zijn toegepast op de beschikbare geneesmiddelen die niet kosteneffectief zijn op basis van de lijstprijzen en waarvoor prijsarrangementen bestaan (CDK4/6-remmers en alpelisib). Deze scenario's laten zien dat de ICER nauwelijks veranderd met lagere prijzen voor CDK4/6-remmers en alpelisib.

Eindconclusie

Bij een referentiewaarde van €80.000 is inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant niet kosteneffectief ten opzichte van een CDK4/6-remmer i.c.m. fulvestrant.

De ICER die het Zorginstituut heeft berekend is €613.940/QALY. Wanneer wordt uitgegaan van deze ICER, zou de prijs van inavolisib met ongeveer 92% moeten dalen om onder de referentiewaarde te vallen. Wanneer wordt uitgegaan van het scenario waarin de kosten van de vervolgbehandelingen zijn aangepast naar de Nederlandse praktijk, komt de ICER uit op €575.638/QALY. In dat geval zou de prijs van inavolisib met ongeveer 86% moeten dalen. Bij beide berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen. Het Zorginstituut wil benoemen dat voor de CDK4/6-remmers en alpelisib prijsafspraken zijn gemaakt. Wanneer wordt uitgegaan van aannames rondom de onderhandelde prijzen van deze middelen, verandert de ICER echter nauwelijks. Daarmee verandert de prijskorting die nodig is voor inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant om onder de referentiewaarde te vallen ook weinig.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 9 juni 2026.

Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder

Methodiek

1. PICOTS

In tabel 1 staat de PICOTS beschreven.

Tabel 1: PICOTS van de kosteneffectiviteitsanalyse.

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2-, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling.
Interventie	Inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant.
Vergelijkende behandeling	Een CDK4/6-remmer (palbociclib, ribociclib of abemaciclib) i.c.m. fulvestrant.
Uitkomsten	– Progressievrije overleving (PFS) – Algehele overleving (OS) – Tijd tot het einde van de vervolgbehandeling als proxy voor PFS2. De definitie van PFS2 is: tijd tot progressie op de vervolgbehandeling. – Behandelduur (TTOT) – Kwaliteit van leven (gemeten met de EQ5D-5L) – Bijwerkingen
Tijd	Levenslang
Setting	Inavolisib en de CDK4/6 remmers kunnen thuis oraal worden ingenomen. Fulvestrant wordt intramusculair toegediend in de polikliniek. Behandeling wordt gestart en gemonitord door een arts.

Inavolisib is een PIK3CA-remmer. Momenteel is er in Nederland één andere PIK3CA-remmer beschikbaar voor de behandeling van patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2-, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker: alpelisib. Deze kan ingezet worden als tweedelijnsbehandeling, na progressie op endocriene therapie.

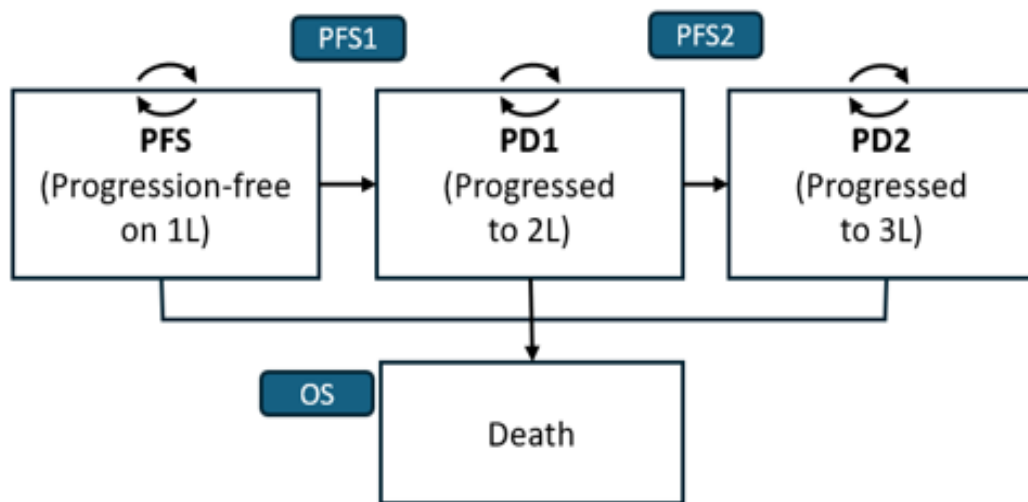
Het effect van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant t.o.v. palbociclib en fulvestrant, is onderzocht in de INAVO120-studie. De mediane leeftijd van patiënten in deze studie is 54 jaar. In de kosteneffectiviteitsanalyse is de startleeftijd ook 54 jaar. Dit is gebaseerd op input van klinische experts, die aangeven dat patiënten met een PIK3CA-mutatie gemiddeld jonger zijn dan de totale populatie met HR+/HER2- lokaal gevorderd of gemetastaseerde borstkanker, en dat behandeling met inavolisib intensief is en vooral wordt toegepast bij fittere patiënten.

Daarnaast kreeg 6% van de patiënten in de inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant en 10% van de patiënten in de palbociclib en fulvestrant-arm na progressie een vervolgbehandeling met een PIK3CA-remmer (alpelisib).

2. Modelstructuur

Er is gebruik gemaakt van een *partitioned survival model*, bestaande uit de volgende gezondheidstoestanden: progressievrije overleving (PFS), eerste progressie van ziekte (PD1), tweede progressie van ziekte (PD2) en overlijden. De PD2 is gebaseerd op een proxy variabele voor tweede progressie omdat PFS2 zelf niet gemeten is in de INOVA120-studie: tijd tot het einde van de vervolgbehandeling. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. Alle patiënten zijn aan de start van het model progressievrij. Gedurende elke modelcyclus van 7 dagen kunnen patiënten in deze toestand blijven, overgaan naar een volgende gezondheidstoestand (PD1 of PD2), of overlijden. Per cyclus wordt vastgesteld welk aandeel (proportie) van de patiënten zich in welke gezondheidstoestand bevindt.

Figuur 1: Modelstructuur



De registratiehouder heeft ervoor gekozen om twee progressie gezondheidstoestanden te modelleren, omdat dit goed aansluit bij het klinische beloop van de ziekte: alle patiënten starten in een progressievrije toestand onder behandeling en ontvangen na ziekteprogressie meerdere behandellijnen.

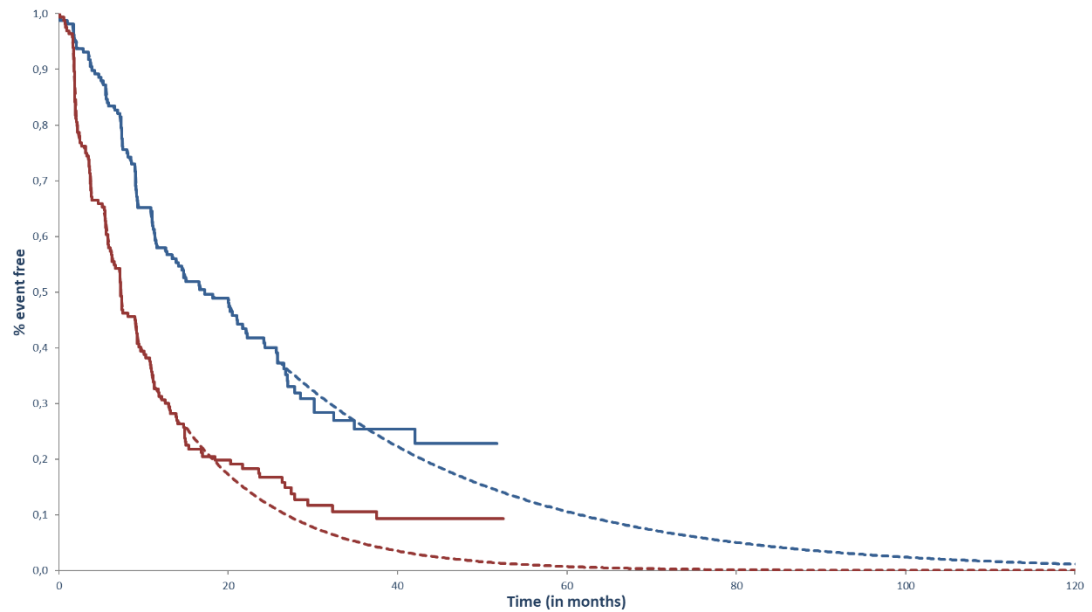
3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

De proportie patiënten in elke gezondheidstoestand is berekend op basis van de overleving en ziekteprogressie zoals geobserveerd in de INOVA120-studie. De INOVA120-studie is een gerandomiseerde, dubbel geblindeerde, multicenter fase III studie waarin de effectiviteit en veiligheid van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant werd vergeleken met placebo +palbociclib i.c.m. fulvestrant als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met PIK3CA-gemuteerde HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker ^{1,2}.

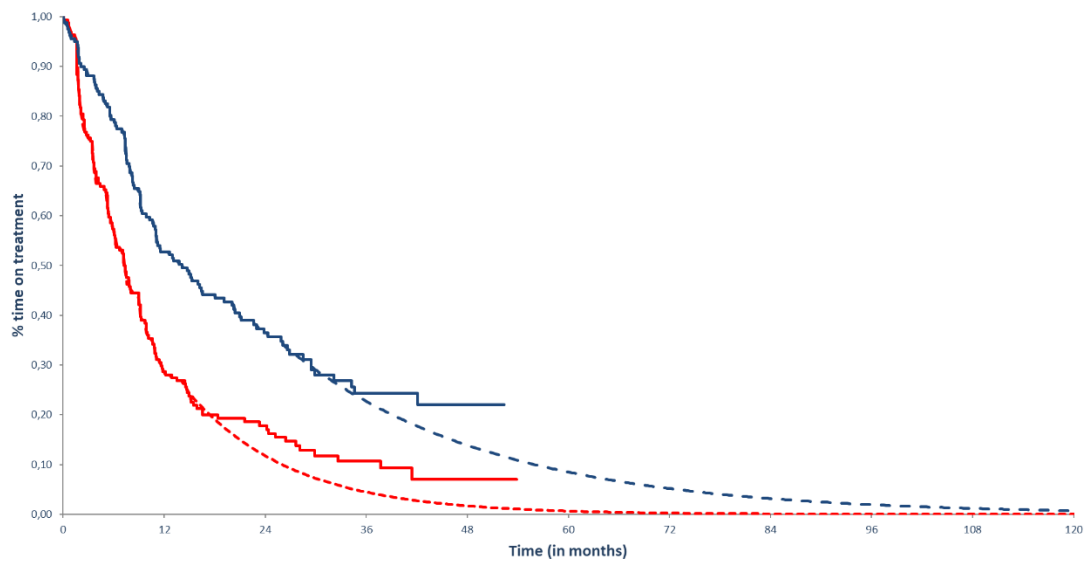
In figuur 2 tot en met 5 zijn de geobserveerde Kaplan-Meier curves en de extrapolaties ervan weergegeven voor de PFS, PFS2, behandelduur en de OS-curves. Dit zijn Kaplan-Meier curves en extrapolaties gebaseerd op de behandeldarmen uit de INOVA120-studie. Het betreft dus een vergelijking van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant en palbociclib met fulvestrant.

Patiënten in de inavolisib-arm zijn langer progressievrij, worden langer behandeld en leven langer dan patiënten in de controle-arm.

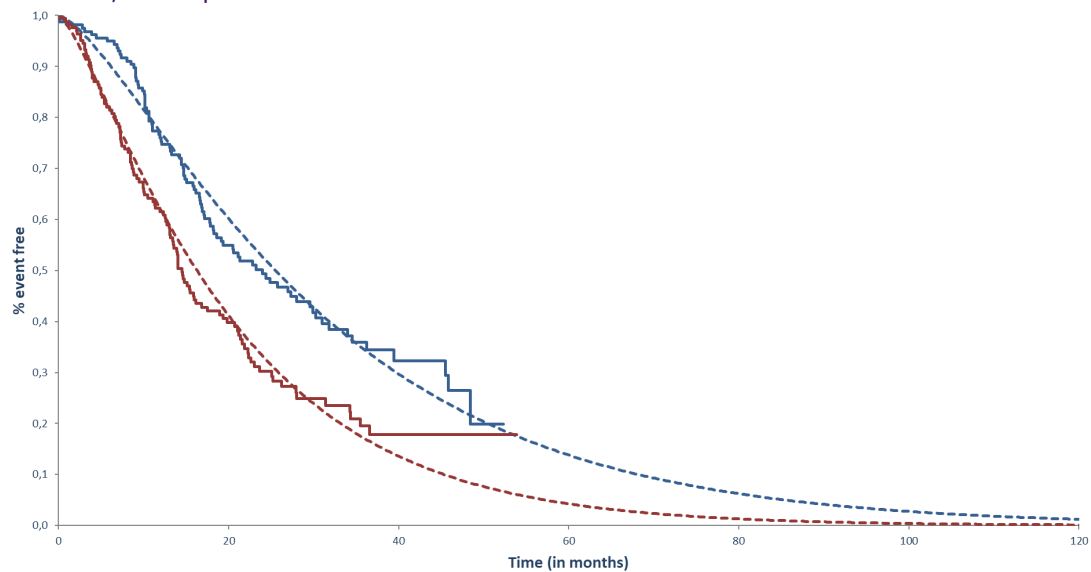
Figuur 2. Kaplan-Meier curves en extrapolaties van de PFS. Blauw: inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant; rood: palbociclib en fulvestrant



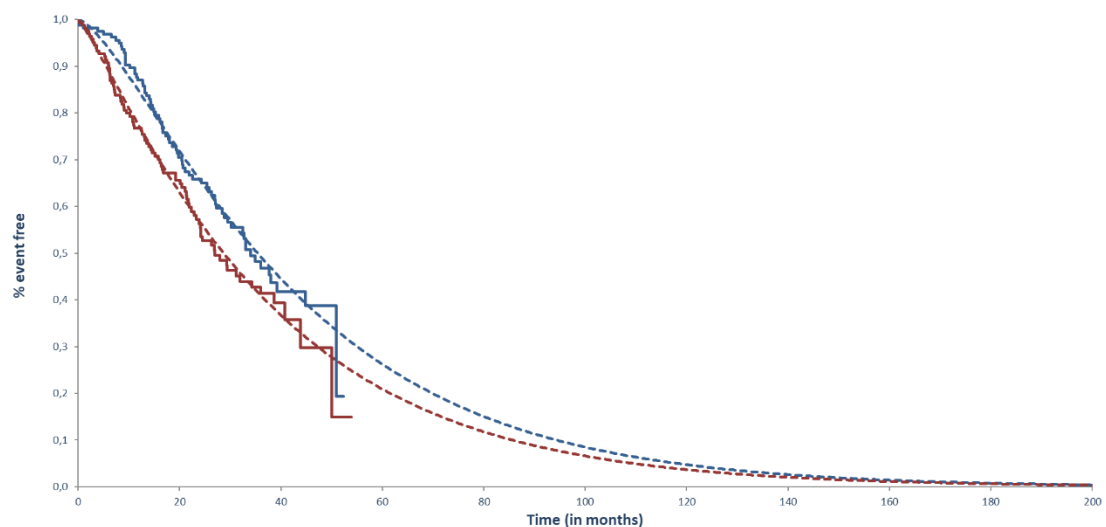
Figuur 3. Kaplan-Meier curves en extrapolaties van de behandelduur. Blauw: inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant; rood: palbociclib en fulvestrant



Figuur 4. Kaplan-Meier curves en extrapolaties van PFS2. Blauw: inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant; rood: palbociclib en fulvestrant



Figuur 5. Kaplan-Meier curves en extrapolaties van de overleving. Blauw: inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant; rood: palbociclib en fulvestrant



4. Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden PFS en PD1 heeft de registratiehouder de INOVA120-studie als uitgangspunt genomen (tabel 2). In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ5D-5L vragenlijst (afgenomen bij start studie, elke 4 weken gedurende behandeling, elke 8 weken in de eerste 2 jaar, elke 12 weken tot aan progressie, post-progressie 3 maanden na progressie, dan elke 3 maanden). Het Nederlandse tarief is toegepast. De registratiehouder heeft voor de PD2 gezondheidstoestand gebruik gemaakt van een utiliteitwaarde uit de literatuur (Lloyd et al. 2006) op basis van literatuur onderzoek ³, aangezien slechts een klein deel (<20%) van de patiënten in de INOVA120-studie dat zich in deze gezondheidstoestand bevond, vragenlijsten had ingevuld. Verschillende scenarioanalyses zijn uitgevoerd, waaronder het scenario waarbij de utiliteitwaarden voor alle gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op de INOVA120-studie (tabel 2).

Tabel 2: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

Utiliteit		
Gezondheidstoestand	Waarde	Onzekerheid (95% BI SE)
Base case analyse (INOVA120-studie + Lloyd et al. 2006)		
Progressievrije overleving (PFS)	0,81	0,80-0,83
Progressieve ziekte 1 (PD1)	0,73	0,71-0,75
Progressieve ziekte 1 (PD2) – Lloyd et al. 2006	0,501	0,49-0,51
Scenario analyse (INOVA120-studie)		
Progressievrije overleving (PFS)	0,81	0,80-0,83
Progressieve ziekte 1 (PD1)	0,73	0,71-0,75
Progressieve ziekte 1 (PD2)	0,707	SE*: 0,025

*geen BI gerapporteerd

In het model zijn ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast.

5. Kosten

De kosten zijn berekend conform de richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. De kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief, wat betekend dat naast geneesmiddelenkosten ook kosten zoals productiviteitsverliezen, mantelzorg-, reis-, en indirect medische kosten worden meegenomen.

In het model zijn kosten van testen op de PIK3CA-mutatie (middels een weefsel test) ook meegenomen.

6. Validatie

De modelstructuur komt globaal gezien overeen met eerdere modellen binnen dit ziektegebied, waarbij vaak gebruik gemaakt wordt van een *partitioned survival model* met de gezondheidstoestanden PFS, PD en overlijden. In het huidige model is hier een additionele gezondheidstoestand aan toegevoegd (PD2), in lijn met het zorgtraject en het beloop van de ziekte bij patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2-, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. De modelstructuur, extrapolaties en verschillende inputgegevens (mantelzorg, productiviteitsverliezen, zorggebruik) zijn gevalideerd met vier Nederlandse klinische experts.

Een externe partij heeft gecontroleerd of de berekeningen in het model correct zijn. De extrapolaties van de PFS en OS zijn besproken met klinisch experts en vergeleken met een retrospectief cohort van patiënten met HR+/HER2-, gemetastaseerde borstkanker uit de Verenigde Staten (2015-2023). Daarnaast is bij 4 klinische experts een aantal waarden uitgevraagd, waaronder de percentages patiënten die nog in leven zijn na 5, 10, 15, 20, 30 jaar en het percentage patiënten dat vervolgbehandeling krijgt met alpelisib.

7. Onzekerheidsanalyses

De registratiehouder heeft een deterministische gevoeligheidsanalyse, een probabilistische analyse, scenarioanalyses en value of information analyses (VOI) die verplicht zijn volgens de richtlijn voor economische evaluaties uitgevoerd. Daarnaast heeft de registratiehouder verschillende scenarioanalyses uitgevoerd. Het Zorginstituut acht de volgende scenarioanalyses die de registratiehouder heeft uitgevoerd relevant:

- Scenarioanalyse waarbij de extrapolaties voor overleving zijn gebaseerd op de Weibull distributie.
- Scenarioanalyse waarbij de utiliteitwaarde voor de PD2 gezondheidstoestand wordt gemodelleerd conform de INOVA120-studie.
- Scenarioanalyse waarbij inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant indirect is vergelijken met de CDK4/6-remmers ribociclib en abemaciclib. Met deze middelen is niet vergeleken in de INOVA120-studie.
- Scenarioanalyses waarbij prijskortingen worden toegepast op de CDK4/6-remmers.
- Scenarioanalyses waarbij een ander afkappunt is gekozen van de KM-curve.

Resultaten

1. Base case analyse

De totale effecten, kosten, ICER en NMB zijn weergegeven in tabel 3. De probabilistische ICER van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant in vergelijking met CDK4/6-remmers i.c.m. fulvestrant bedraagt €489.619 per gewonnen QALY. De deterministische ICER bedraagt: €503.465. De kans dat inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant kosteneffectief is in vergelijking met CDK4/6-remmers i.c.m. fulvestrant tegen een referentiewaarde van €80.000 is 0%.

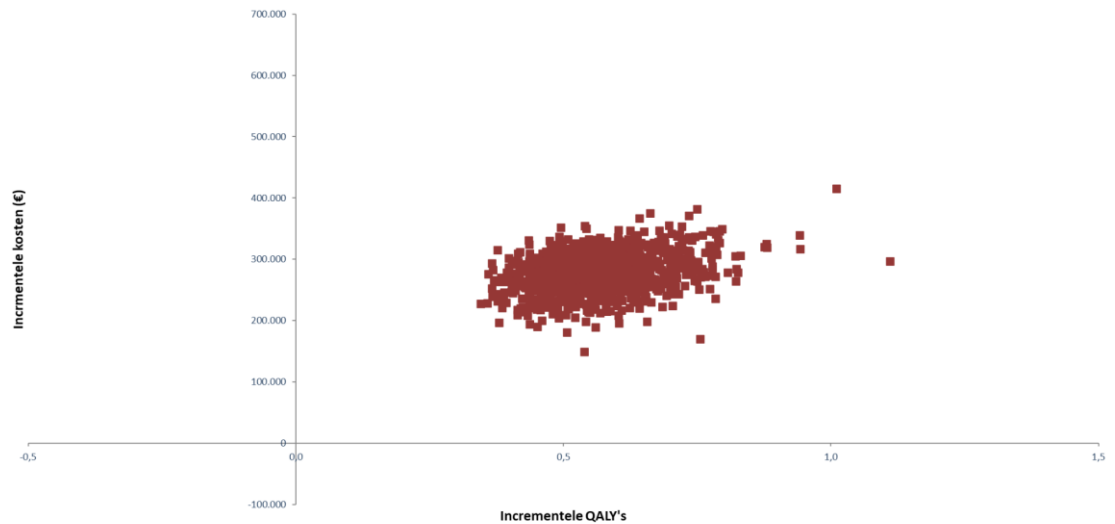
Tabel 3: Incrementele effecten en kosten van behandeling met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant versus CDK4/6-remmers i.c.m. fulvestrant (1,5% discontering voor effecten en 3% voor kosten)

	Inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant	CDK4/6-remmer en fulvestrant*	incrementeel
Effecten			
LYs			
Totaal	3,62 (2,75 - 4,55)	3,12 (2,42 - 3,84)	0,50 (0,30 - 0,75)
PFS	2,61 (1,80 - 2,53)	0,94 (0,79 - 1,11)	1,22 (0,85 - 1,59)
PD1	0,50 (0,10 - 1,04)	0,80 (0,50 - 1,13)	-0,30 (-0,62 - 0,08)
PD2	0,96 (0,56 - 1,33)	1,37 (0,99 - 1,78)	-0,42 (-0,52 - -0,32)
QALYs	2,60 (2,04 - 3,21)	2,04 (1,62 - 2,49)	0,56 (0,40 - 0,78)
PFS	1,76 (1,47 - 2,06)	0,77 (0,64 - 0,90)	0,99 (0,69 - 1,30)
PD1	0,36 (0,07 - 0,76)	0,58 (0,36 - 0,82)	-0,22 (-0,45 - 0,06)
PD2	0,48 (0,28 - 0,67)	0,69 (0,50 - 0,90)	-0,21 (-0,27 - -0,15)
Kosten			
PFS - totaal	€371.461 (314.044 - 425.760)	€53.194	€318.267

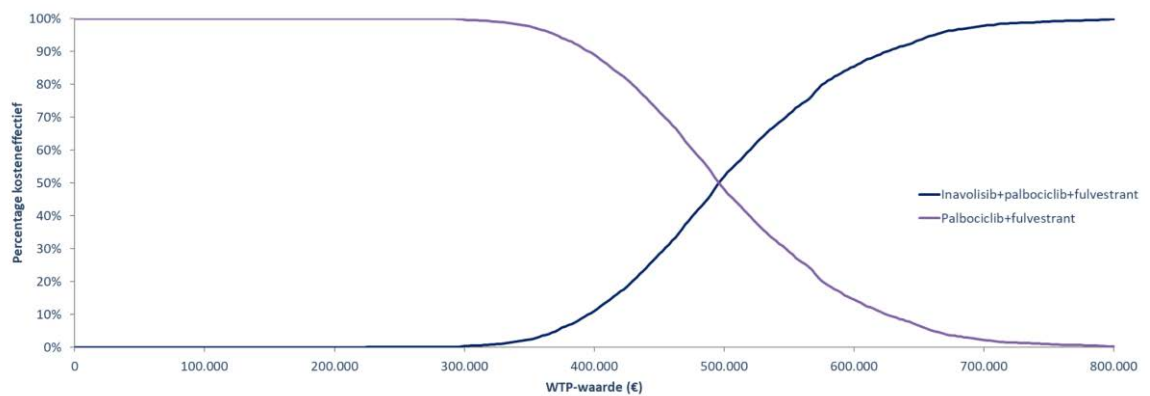
Geneesmiddelenkosten (eerste behandellijn)	€320.953	€21.109	€299.844
Testkosten (testen op weefsel)	€626	€420	€207
Toedieningskosten	€89	€89	€0
Bijwerkingen	€2.077	€1.915	€162
Ondersteunende zorg	€10.710	€4.747	€5.964
Productiviteitsverliezen	€15.929	€14.114	€1.815
Reiskosten	€539	€242	€296
Mantelzorgkosten	€24.460	€10.840	€13.620
PD1 - totaal	€18.498	€48.163	€-29.665
Ondersteunende zorg	€3.331	€5.585	€-2.255
Vervolgbehandeling	€289	€20.492	€-20.203
Productiviteitsverlies	€6.074	€7.744	€-1.670
Reiskosten	€233	€391	€-158
Mantelzorgkosten	€8.050	€13.499	€-5.449
PD2 – totaal	€35.113	€57.054	€-21.941
Ondersteunende zorg	€7.067	€10.170	€-3.103
Vervolgbehandeling	€2.996	€11.503	€-8.508
Productiviteitsverlies	€3.420	€3.984	€-564
Reiskosten	€912	€1.312	€-400
Mantelzorgkosten	€20.983	€30.194	€-9.212
Overig			
Indirect medische kosten	€111.657	€103.113	€8.544
Terminale zorgkosten	€983	€997	€-15
Totaal	€538.540 (458.440; 618.683)	€262.952	€275.589
Incrementele kosten per gewonnen QALY			€489.619
Net monetary benefit			-€227.676

*Dit is een gewogen gemiddelde van de CDK4/6-remmers palbociclib, ribociclib, abemaciclib. Betrouwbaarheidsintervallen (BIs) zijn niet gerapporteerd: de registratiehouder geeft aan dat het voor het gewogen gemiddelde niet mogelijk is dit te berekenen.

In figuur 6 en 7 zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven.



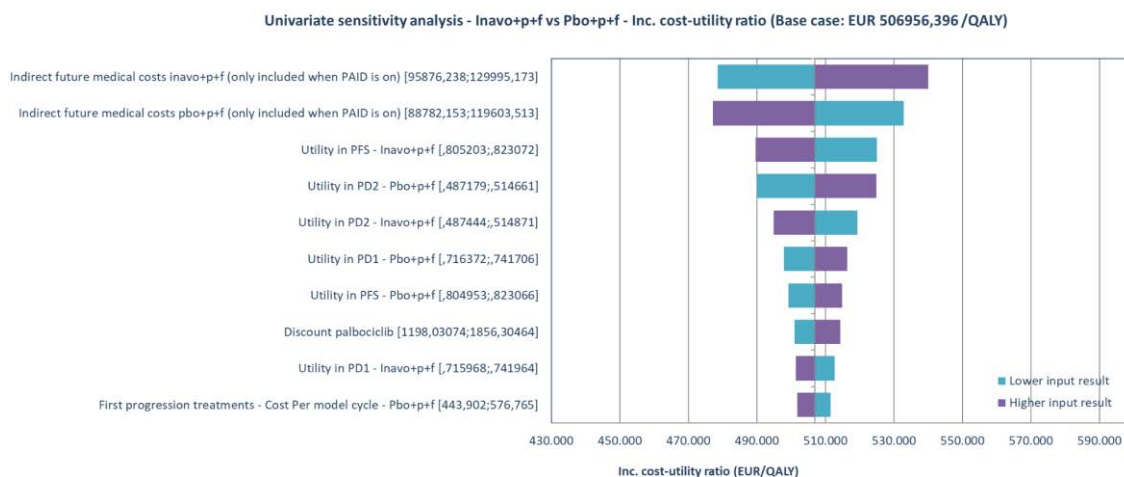
Figuur 6: CE-plane van de probabilistische analyse (inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant vergeleken met CDK4/6-remmers + fulvestrant)



Figuur 7: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) (inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant vergeleken met CDK4/6-remmers + fulvestrant)

2. Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)

In figuur 8 zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weergegeven. Kosten in gewonnen levensjaren en de utiliteitwaarden hebben de grootste invloed op de ICER.



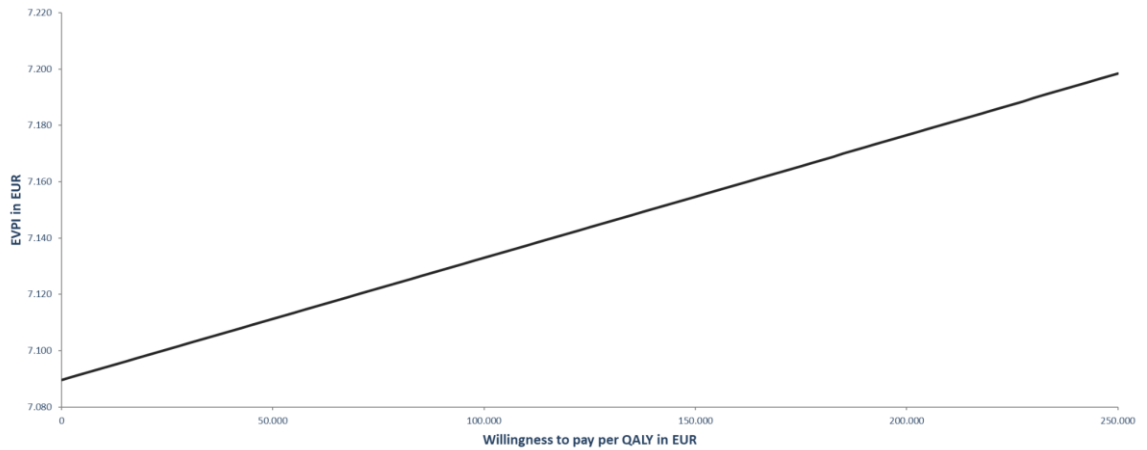
Figuur 8: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

3. Scenarioanalyses

Scenarioanalyse		ICER QALY	Vershil met base-case (%)
0	Base-case		€ 489.619
1	Alternatieve extrapolaties voor OS (Weibull)		€433.084 -12%
4	Gebruik van de gehele geextrapoleerde curves voor de PFS en behandelduur i.p.v. een hybride methode (KM-curve + extrapolatie)		€ 526.932 +8%
5	Utiliteit PD2 conform de INOVA120 (0,701 (base case:0,50))		€ 572.475 +17%
6	Kosten – correctie prijsarrangement CDK4/6-remmers (55% korting)		€ 470.241 -4%
7	Afkappunt KM-curve 20% (base case:25%)		€ 492.784 +1%

4. Value Of Information (VOI) analyse

De EVPI per patiënt en de populatie-EVPI bedragen respectievelijk €7.124 en €1.317.940 bij de huidige vraagprijs. Dit betekent dat de beslisonzekerheid (met betrekking tot wel/niet vergoeden) bij de huidige referentiewaarde €80.000 beperkt is. In figuur 9 is de populatie-EVPI weergegeven als functie van verschillende referentiewaarden.



Figuur 9. Overzicht van de EVPI voor de behandeling van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant

Volgens de registratiehouder komt uit de EVPPi naar voren dat variatie rondom de extrapolaties van PFS1, PFS2, en OS de meeste invloed heeft op de beslisonzekerheid.

Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

N.B.: Indien relevant, wordt er verwezen naar het paginanummer in het dossier van de registratiehouder in rood (de relevante tekst is ook in het dossier van de registratiehouder gearceerd).

Het Zorginstituut verzoekt de registratiehouder om alle punten hieronder te adresseren. De 'major' punten wegen het zwaarst mee in de beoordeling. Het niet adresseren van discussiepunten kan resulteren in een onvoldoende beoordeling.

1. PICOTS

Major

- De INOVA120-studie, waarop de kosteneffectiviteitsanalyse is gebaseerd, sluit niet goed aan bij de Nederlandse praktijk voor wat betreft de inzet van vervolgbehandelingen. In de Nederlandse praktijk krijgen patiënten namelijk andere vervolgbehandelingen dan in de studie. Dit is een probleem omdat het Zorginstituut de kosteneffectiviteitsanalyse zoveel mogelijk wil laten aansluiten bij de Nederlandse praktijk. Voor de huidige kosteneffectiviteitsanalyse zit het probleem met name in de controle-arm van de INOVA120-studie. Daar kreeg een beperkt deel van de patiënten alpelisib (10% in de controle-arm) voorgeschreven als vervolgbehandeling, terwijl patiënten in Nederland met de betreffende indicatie standaard behandeld worden met dit geneesmiddel (naar schatting krijgt 60% van de patiënten het middel). Het is lastig vast te stellen hoe het geobserveerde effect (d.w.z. PFS2 en OS) van de controlegroep van de INOVA120-studie zou veranderen met meer inzet van alpelisib. Daarom is het ook lastig om de kosteneffectiviteitsanalyse te laten aansluiten bij de Nederlandse praktijk. Het Zorginstituut is daarom van mening dat het voor de huidige analyse het meest passend is deze te laten aansluiten op de INOVA120-studie. Dit geeft de meest zuivere schatting van de verhouding tussen de kosten en effecten van gegeven behandelingen en vervolgbehandelingen.

Het Zorginstituut heeft de registratiehouder eerder verzocht de kosteneffectiviteitsanalyse zoveel mogelijk in lijn te brengen met de Nederlandse praktijk. Dit hebben zij gedaan door de kosten in de controle-arm van de kosteneffectiviteitsanalyse te laten afwijken van de studie en daarbij aan 60% van de patiënten in het model behandeling met alpelisib toe te kennen. Mogelijke gunstige effecten van alpelisib zijn daarbij niet toegekend aan de controle groep. Hierbij is aangenomen dat vervolgbehandelingen geen invloed hebben op het effect. Hoewel deze aanname te verdedigen is aangezien in de studie van alpelisib geen klinisch relevant effect op de overleving werd vastgesteld (Farmacotherapeutisch rapport H 3.3.1), vindt het Zorginstituut dit toch een vrij grote aanname. Daarnaast is het percentage van 60% van de patiënten dat alpelisib krijgt als vervolgbehandeling erg onzeker, aangezien dit alleen gebaseerd is op expert opinie. Het Zorginstituut heeft de base case analyse daarom aangepast op zo'n manier dat de vervolgbehandelingen overeenkomen met de INOVA120-studie (6% alpelisib in de inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant arm en 10% in de palbociclib i.c.m. fulvestrant arm). Wanneer deze aanpassing in de analyse van de registratiehouder wordt doorgerekend in combinatie met onderstaande aanpassing van de utiliteiten komt de ICER uit op €613.940 per QALY. *Let op: in deze analyse zijn de utiliteiten dus ook gemodelleerd conform de voorkeuren van het Zorginstituut (zie hieronder).*

Daarnaast presenteert het Zorginstituut een scenario analyse waarin vervolgbehandelingen meer in overeenstemming zijn gebracht met de Nederlandse praktijk, zoals de registratiehouder heeft gemodelleerd. Het Zorginstituut vindt het belangrijk deze resultaten wel te presenteren omdat de kosteneffectiviteitsanalyse idealiter zo veel mogelijk moet aansluiten bij de Nederlandse praktijk. Wanneer dit wordt gedaan komt de ICER uit op €575.638 per QALY. *Let op: in dit scenario zijn de utiliteiten ook gemodelleerd conform de voorkeuren van het Zorginstituut (zie hieronder).*

Minor

[n.v.t.](#)

2. Modelstructuur

Major

- De registratiehouder gebruikt in het model de tijd tot einde van de vervolgbehandeling (specifiek: de tijd vanaf randomisatie tot het einde of staken van de volgende behandellijn, of overlijden door welke oorzaak dan ook (wat het eerste optrad)) als proxy voor PFS2 (progressie van ziekte op tweedelijns behandeling). Volgens de registratiehouder zou deze proxy een valide inschatting moeten geven van de PFS2 omdat een behandeling meestal wordt gestopt ten tijde van progressie. De behandelduur zal dus niet langer zijn dan de PFS2. Daarnaast geeft de registratiehouder aan dat het ook onwaarschijnlijk is dat de behandelduur (veel) korter is dan de PFS2 vanwege het snelle ziektebeloop waardoor snel zal worden overgestapt op de volgende behandeling. Het Zorginstituut wil wel benadrukken dat een dergelijke proxy uitkomst, wat enkel een exploratieve uitkomst was in de INOVA120-studie, zorgt voor extra onzekerheid in de kosteneffectiviteitsanalyse.

Minor

n.v.t.

3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

Major

- De keuze voor extrapolatie van de overleving is van grote invloed op de resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse. Het Zorginstituut is van mening dat twee extrapolaties passend zijn: de Weibull en de Gamma. De registratiehouder kiest ervoor de Gamma distributie te gebruiken voor beide behandelarmen omdat deze past bij de lange termijn inschattingen van klinische experts (alle patiënten overleden zijn overleden na 15 jaar) en omdat de HR toeneemt over de tijd, wat overeenkomt met de geobserveerde data uit de INOVA120-studie. De registratiehouder vindt de Gamma distributie beter passen dan de Weibull omdat er bij de Weibull een kruising van de OS-curves tussen de behandelarmen optreedt. Klinische experts geven aan deze kruising niet plausibel te vinden. Het Zorginstituut kan zich vinden in de keuze van de registratiehouder, maar zoals reeds benoemd heeft deze keuze veel impact. Wanneer wel voor de Weibull wordt gekozen, stijgt de ICER met circa 17%.
- Het Zorginstituut had de registratiehouder gevraagd gehele geëxtrapoleerde curves toe te passen in plaats van een combinatie van geobserveerde Kaplan-meier curves tot een bepaald punt met parametrische extrapolaties voor de resterende tijdshorizon. Het Zorginstituut heeft de voorkeur voor het eerste omdat het dan niet nodig is om een aanname te doen over de positie van het afkappunt, waarvoor geen strakke richtlijn is. De registratiehouder heeft n.a.v. het verzoek van het Zorginstituut aanpassingen gedaan: gehele geëxtrapoleerde curves zijn toegepast voor de OS en PFS2. Voor de PFS en de behandelduur wijkt de registratiehouder hier beargumenteerd vanaf. Volgens de registratiehouder overschatten de gekozen (door het Zorginstituut aanbevolen)

extrapolaties de behandelduur van de controle arm door een slechte statistische en visuele fit met de KM-curves. Het Zorginstituut kan zich vinden in de onderbouwing maar merkt wel op dat de keuze van het afkappunt onzeker blijft en behoorlijke invloed heeft op de resultaten. De registratiehouder past de Kaplan-meier curves toe tot het moment dat nog 25% van de patiënten at risk is. Als dit percentage verlaagd wordt (voor de PFS en de behandelduur) naar 10%, stijgt de (deterministische) ICER met circa 8%. Wanneer het wordt verhoogd naar 40%, daalt de ICER met 4%.

Minor

- In de initiële versie van de kosteneffectiviteitsanalyse had de registratiehouder het effect van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant vergeleken met een **CDK4/6-remmer** i.c.m. fulvestrant gebaseerd op de INOVA120-studie, gecombineerd met een indirecte vergelijking (NMA). Het effect van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant versus **palbociclib** en fulvestrant kwam uit de INOVA120-studie. Daarnaast werd een NMA gebruikt om inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant ook te kunnen vergelijken met **ribociclib en abemaciclib**, de andere twee CDK4/6-remmers. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder gevraagd om in de base-case analyse geheel uit te gaan van de INOVA120-studie. In lijn met het farmacotherapeutische rapport en eerdere geneesmiddelen beoordelingen, vindt het Zorginstituut het passender de drie CDK4/6-remmers (palbociclib, ribociclib en abemaciclib) als gelijkwaardige behandelopties te beschouwen (zie FT-rapport H. 1.2.4). De registratiehouder heeft dit aangepast maar geeft wel aan het hier niet mee eens te zijn: dat het behandel-effect niet klinisch relevant verschilt is volgens hen niet gelijk aan een exact gelijke effectiviteit. Wanneer de indirecte vergelijking toch wordt toegepast bedraagt de ICER €415.652 (-15%).
- In de kosteneffectiviteitsanalyse bestaat de vergelijkende behandeling uit 3 behandelingen: palbociclib (58%), ribociclib (34%) en abemaciclib (8%) waarvan de kosten respectievelijk €14.995, €20.066, €19.110 bedragen. Gezien het Zorginstituut aanneemt dat het effect van de drie middelen gelijk is, valt te verwachten dat de goedkoopste (palbociclib) de meest doelmatige keuze is. Het is daarom ook informatief alleen te vergelijken met dit palbociclib. Wanneer dit wordt gedaan stijgt de ICER met <1%. Dit heeft dus nauwelijks impact.

4. Utiliteiten

Major

- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gebruikte utiliteitwaarde voor de PD2 gezondheidstoestand en heeft deze waarde daarom aangepast van 0,501 naar 0,707. De waarde die de registratiehouder gebruikt heeft lijkt erg laag (0,501) vergeleken met de utiliteiten die zijn toegepast voor de PFS en PD1 gezondheidstoestand (0,81 en 0,73). Bovendien is de utiliteit gebaseerd op een studie van 20 jaar oud (Lloyd 2006) ³. Sinds die tijd zijn de behandelopties voor uitgezaaide borstkanker en de prognose sterk veranderd. Daarnaast betreft het een vignette-studie op basis van de *time trade-off* (TTO)-methode in de algemene bevolking in het VK, in plaats van EQ-5D-vragenlijsten bij patiënten. De registratiehouder geeft aan dat deze bron vaker wordt gebruikt in beoordelingen van het Zorginstituut en NICE. Het Zorginstituut erkent dit, maar benadrukt dat in dergelijke dossiers het gebruik van deze studie ook onderwerp van discussie en onzekerheid vormde ⁴. Het Zorginstituut blijft bij haar standpunt dat de utiliteitwaarde uit de studie van Lloyd et al. niet betrouwbaar is en dat de utiliteit gebaseerd moet zijn op INOVA120-studie: 0,707 (SE: 0.025). Hoewel ook deze waarde onzeker is, aangezien deze gebaseerd is op een beperkt aantal patiënten (n=21 wat 6% is van de totale populatie (responsepercentage <20%)) en mogelijk beïnvloed wordt door een selectie van fittere patiënten (de overleving van patiënten die de vragenlijsten wel invulden was langer dan patiënten die ze niet invulden), vindt het Zorginstituut deze waarde passender dan de waarde uit de studie van Lloyd et al. (2006). Door de aanpassing in het model stijgt de ICER met circa 18%.
- Het Zorginstituut is van mening dat de utiliteitwaarden van de behandelarmen gelijk met elkaar gevarieerd moeten worden in de PSA. De waarden zijn namelijk gebaseerd op de

gehele populatie (beide behandelarmen) in de INOVA120-studie. In de analyse van de registratiehouder worden de utiliteitwaarden van de behandelarmen onafhankelijk van elkaar gevarieerd. Het Zorginstituut heeft dit aangepast in het model, gelijktijdig met bovengenoemde aanpassing van de utiliteitwaarde.

Minor

n.v.t.

5. Kosten

Major

- Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de kosten van vervolgbehandelingen gemodelleerd conform de Nederlandse praktijk. De registratiehouder heeft hiervoor aanvullende input gevraagd aan klinische experts om inzicht te krijgen in het percentage patiënten dat dit middel in de tweede lijn krijgt. Zoals reeds genoemd onder kopje 1. PICO is het Zorginstituut van mening dat het passender is de INOVA120 studie aan te houden.
- De registratiehouder heeft in een scenarioanalyse een prijskorting van 55% toegepast op de lijstprijs van palbociclib, ribociclib en abemaciclib. Het Zorginstituut is van mening dat een scenario met prijskortingen relevant is omdat meerdere geneesmiddelen op basis van de lijstprijzen hoogstwaarschijnlijk niet kosteneffectief zijn. Het Zorginstituut vindt echter dat het scenario niet compleet is omdat ook voor alpelisib een prijsarrangement bestaat. Deze korting heeft de registratiehouder niet doorgerekend in het model. Daarnaast dient opgemerkt te worden dat de prijskortingen voor de betreffende geneesmiddelen confidentieel zijn en dat het dus onzeker is of de prijskorting voor de CDK4/6-remmers werkelijk 55% bedraagt. Het Zorginstituut rekent daarom een scenario door met een geschat kortingspercentage dat is gebaseerd op de gemiddelde prijskorting die is onderhandeld voor alle geneesmiddelen binnen de medisch-specialistische zorg (2023): 32%. Voor de betreffende geneesmiddelen zijn geen adviezen over een korting gegeven en zijn geen andere bronnen bekend. Met het toepassen van dit kortingspercentage stijgt de ICER die het Zorginstituut heeft berekend met ongeveer 1%. Wanneer voor de CDK4/6-remmers een percentage van 55% wordt aangehouden, gebaseerd op input van de registratiehouder, daalt de ICER met 2%.
- Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de kosten van testen op een PIK3CA-mutatie toegevoegd. De registratiehouder heeft gerekend met kosten van testen op weefsel gebaseerd op een tarief van €276 (productcode 050541)⁶. Daarnaast heeft de registratiehouder een optie toegevoegd waarin de kostprijs aangepast kan worden naar die van ctDNA: €460 ook gebaseerd op een tarief dat volgens de registratiehouder gedeclareerd wordt door ziekenhuizen (productcode 050542). Het Zorginstituut merkt hierbij op dat werkelijke kosten niet hetzelfde zijn als tarieven, en dat het gebruik van tarieven niet de voorkeur betreft volgens de richtlijn voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Als voorbeeld: de microcosting studie van Kramer et al (2023) liet hele andere kosten van ctDNA testen zien, namelijk variërend van €168 tot €7713 ⁷. De impact op de ICER van het testen blijft daardoor onzeker. Het Zorginstituut vermoedt echter dat, indien er met weefsel testen getest blijft worden (zoals verwacht wordt naar aanleiding van de risicoscreening (zie H 3.3.1. en 4.1.6 Farmacotherapeutisch rapport) de extra kosten door testen beperkt zullen blijven. Mocht in de praktijk toch gekozen worden voor een test op basis van ctDNA, dan zal de kosteneffectiviteit van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant ongunstiger uitpakken.

Minor

6. Validatie

Major

Farmaco-economisch rapport voor inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant bij de behandeling van patiënten 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

N.v.t.

Minor

N.v.t.

7. Onzekerheidsanalyses

n.v.t.

8. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse en onzekerheidsanalyses

Major

N.v.t.

Minor

- Het resultaat van de scenario analyse waarbij de extrapolaties van de overleving zijn aangepast naar de Weibull distributie lijkt niet te kloppen. De registratiehouder rapporteert een ICER van €433.084 bij dit scenario. Dit betekent dat de ICER met 12% zou dalen. Echter, de deterministische ICER stijgt juist met 13% wanneer de Weibull i.p.v. de Gamma wordt gekozen.
- Het tornado diagram lijkt gebaseerd op een net iets andere ICER dan de registratiehouder rapporteert in haar dossier.

Discussiepunten die tijdens het beoordelingsproces zijn afgehandeld

- De registratiehouder heeft ervoor gekozen om in het model twee progressie gezondheidstoestanden te modelleren, anders dan de gebruikelijke 1 in een *partitioned survival model*. Om beter te begrijpen wat er precies gebeurt met de PD2 gezondheidstoestand in het model, had het Zorginstituut de registratiehouder gevraagd meer uitleg te geven over de PFS2, ondersteund met grafieken. De registratiehouder heeft de betreffende informatie aangeleverd. Op basis van deze figuren heeft het Zorginstituut er vertrouwen in dat de analyse een adequate weergave geeft van wat er in de data van de INOVA120-studie gebeurt: in de studie is een aanzienlijke winst te zien in de PFS, dit is ook te zien in de resultaten van het model (1,22 gewonnen levensjaren in de PFS gezondheidstoestand). Na PFS1 is er geen winst in PFS en overleving geobserveerd in de studie, de overleving wordt zelfs beter in de controle-arm. Ook deze bevindingen komen naar voren in de resultaten van het model: zowel in de PD1 als in PD2 gezondheidstoestanden worden er meer levensjaren gewonnen in de controle-arm (respectievelijk incrementeel -0,3 en -0,42 levensjaren).
- De RH bevestigt dat de volledige follow-up is gebruikt (dus inclusief de 25% patiënten in de staart) om de extrapolaties te fitten op de Kaplan-meier curves.
- Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder voor beide behandelarmen van de PFS, PFS2 en de OS dezelfde distributies gebruikt. Dit is lijn met TSD14 van NICE welke adviseert om voor beide behandelarmen hetzelfde type parametrische model te gebruiken, tenzij er een overtuigende reden is om hiervan af te wijken (bijv. wanneer interventie en controle een sterk verschillend werkingsmechanisme en effectpatroon hebben zoals bij immunotherapie versus chemotherapie)⁸. In het huidige dossier lijkt dit niet aan de orde. Op basis van de literatuur over PIK3CA-remmers valt niet te verwachten dat het overlevingsprofiel in de inavolisib-arm heel anders is dan de controle-arm⁹.
- Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder dezelfde typen distributies toegepast voor de extrapolaties van de PFS en de behandelduur. In het oorspronkelijk ingediende model waren verschillende typen distributies gekozen, wat volgens het Zorginstituut niet passend was omdat de twee uitkomsten sterk aan elkaar gerelateerd

zijn: patiënten worden in principe behandeld tot progressie. Door de oorspronkelijke keuze van de registratiehouder was de gemiddelde behandelduur een stuk korter dan de gemiddelde PFS, met name in de inavolisib-arm: voor inavolisib was de PFS gemiddeld 40 maanden en de behandelduur gemiddeld 24 maanden. In het huidige model is dit aangepast en ligt de behandelduur veel dichter bij de PFS: respectievelijk 26,7 maanden en 23,6 maanden.

- Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de begrenzing (*cap*) op de extrapolatie van de OS uitgezet. Deze *cap* was toegepast om te voorkomen dat de OS-curves van de inavolisib en controle arm elkaar kruisen. Het Zorginstituut vond dit niet realistisch en had twijfels over de impact van de *cap* op de resultaten van de PSA. De registratiehouder past in het huidige model nog wel een begrenzing (*cap*) toe op de extrapolaties van de behandelduur, zodat patiënten niet langer behandeld kunnen worden dan dat ze progressievrij zijn. De registratiehouder baseert deze keuze op validatiegesprekken met klinische experts, waaruit naar voren komt dat er bij borstkanker alleen in uitzonderlijke gevallen doorbehandeld wordt na progressie (bij max. 5% van de patiënten). De begrenzing lijkt echter niet nodig aangezien kruising van de curves verwaarloosbaar is bij keuze voor de exponentiele distributies. Het Zorginstituut prefereert het modelleren zonder de *harde caps*. Echter, aangezien dit nauwelijks invloed heeft op de ICER (zowel niet op de deterministische als probabilistische), gaat het Zorginstituut er wel mee akkoord.
- Het Zorginstituut heeft voor de consultatie opgemerkt dat er in de resultaten van de PSA simulaties voorkomen waarbij patiënten in de inavolisib-arm onwaarschijnlijk lang leven (oplopend tot > 18 levensjaren). De registratiehouder heeft dit aangepast en het probleem komt niet meer voor.
- Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de distributies van de PFS en PFS2 aangepast (PFS: exponentiele; PFS2: gamma). In het initiële dossier koos de registratiehouder bij beide uitkomsten voor distributies met een hele lange staart (PFS: (log-logistic en de log-normale; PFS2: log-logistic). Hierdoor waren patiënten na 20 jaar nog progressievrij waren en vrij van tweede progressie. Gezien de slechte prognose van patiënten met PIK3CA-gemuteerde, HR+/HER2-, gevorderd/gemetastaseerd borstkanker vond het Zorginstituut dit niet passend. De registratiehouder heeft beide extrapolaties aangepast conform het advies van het Zorginstituut.

Referenties

1. Jhaveri KL, Im S-A, Saura C, et al. Overall survival with inavolisib in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025;
2. Turner NC, Im S-A, Saura C, et al. Inavolisib-based therapy in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(17):1584-1596.
3. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British journal of cancer*. 2006;95(6):683-690.
4. NICE. *Alpelisib in combination with fulvestrant for treating advanced hormone-receptor positive, HER2-negative, PIK3CA-mutated breast cancer - Committee Paper*. 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta816/documents/committee-papers-2>
5. VWS. *Voortgangsbrief financiële arrangementen geneesmiddelen 2024*. 2025. <https://open.overheid.nl/documenten/2e384aca-d873-4285-9501-0b4dedfa0aa2/file>
6. CZ. Tarieven Medisch Specialistische Zorg per 1 januari 2026. https://czdirect.cz.nl/-/media/files/czdirect/actueel/voorwaarden/gemiddeld-ongewogen-gecontracteerde-tarieven-msz.pdf?sc_lang=nl-NL&hash=76E4584F4A8A8C61B5B5080A9394EA93
7. Kramer A, Schuurin E, Vessies DC, et al. A micro-costing framework for circulating tumor DNA testing in Dutch clinical practice. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2023;25(1):36-45.
8. N. L. *Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data*. 2023. <https://sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/survival-analysis>
9. André F, Ciruelos E, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Annals of Oncology*. 2021;32(2):208-217.

Format ACP-tabel

1. Kunt u kort het ontwikkeltraject omschrijven? Heeft uw bedrijf het geneesmiddel vanaf het begin ontwikkeld, zo nee, welke route is afgelegd? Kunt u kort aangeven hoeveel studies er zijn uitgevoerd voorafgaand aan de registratie van het geneesmiddel? Is dit geneesmiddel de eerste in zijn soort of zijn er ook andere, vergelijkbare geneesmiddelen op de markt?

Roche heeft zich als doel gesteld om in 10 jaar tijd (tot 2030) 20 vernieuwende geneesmiddelen te ontwikkelen voor ziektes met de grootste maatschappelijke impact, waarvan 80% *best-in-disease* potentie heeft. Deze doelstelling sluit naadloos aan op de missie van [VWS](#), dat "in 2040 alle Nederlanders tenminste vijf jaar langer in goede gezondheid leven".

Eén van de indicatiegebieden met hoge maatschappelijke impact is de oncologie. Het borstkankertraject van Roche begon bij de goedkeuring van trastuzumab door de FDA in 1998 en is sindsdien een van de belangrijkste aandachtsgebieden, waarvoor ook pertuzumab en trastuzumab-emtansine volgde. De introductie van deze middelen heeft de diagnose HER2-positieve borstkanker [getransformeerd](#) van een agressieve ziekte naar het best behandelbare subtype binnen borstkanker.

Na de HER2-producten en een periode van 13 jaar waarin er geen doorbraken waren binnen borstkanker, richten de nieuwe borstkanker geneesmiddelen die Roche in ontwikkeling heeft zich op patiënten met hormoongevoelige (HR+) borstkanker. De PI3K-remmer inavolisib is het eerste product in deze nieuwe lichting borstkankergeneesmiddelen. Inavolisib is geen first-in-class, maar heeft een uniek duaal werkingsmechanisme dat verder gaat dan eerdere PI3K-remmers. Naast remming van het p110 α -eiwit, bevordert inavolisib ook de afbraak ervan. Dit remt zeer effectief de celdeling en bevordert de celdood van tumorcellen.

Inavolisib is onderzocht voor een zeer selecte groep HR+/HER2- patiënten, namelijk die [resistent](#) zijn op eerdere endocriene therapie én die een [PIK3CA](#)-mutatie hebben. Beide factoren zorgen ervoor dat deze groep een zeer slechte prognose heeft.

Inavolisib is volledig in huis [ontwikkeld](#) door Genentech, de Amerikaanse tak van Roche. In 2016 is de [eerste fase I/II studie](#) in mensen gestart. Op dit moment lopen er 15 internationale studies waarin inavolisib wordt onderzocht voor borstkanker. Vier van deze studies zijn grote fase III onderzoeken, respectievelijk de INAVO120 (de voorliggende indicatie), INAVO121, INAVO122 en INAVO123 (zie ook vraag 6). Op 18 juli 2025 is door de Europese Commissie (EC) de marktautorisatie verleend voor inavolisib.

2. Kunt u aangeven hoe hoog de productiekosten zijn, en welke factoren daarbij van grote invloed zijn?

De productiekosten - ook die van inavolisib - omvatten een zeer klein deel van de totale kosten die worden gemaakt in de ontwikkeling van geneesmiddelen. De productiekosten van een geneesmiddel spelen logischerwijs geen doorslaggevende rol in het bepalen van de prijs van een innovatief geneesmiddel (zie een uitgebreidere toelichting onder vraag 3).

Een overzicht van alle gemaakte kosten door Roche staat beschreven in het [jaarverslag](#). In de *cost of sales* van geneesmiddelen zitten de productiekosten verwerkt, maar bijvoorbeeld ook de kosten van het registreren van geneesmiddelen en de kosten van het vergoedingsproces. De *cost of sales* waren 16,6 miljard CHF in 2025 (27% van de omzet, 36% van totale kosten).

3. Kunt u een onderbouwing geven voor de prijs van het geneesmiddel? U kunt hierbij bijvoorbeeld ingaan op de research & development kosten voor het betreffende geneesmiddel.

Roche hanteert een [prijsbeleid](#) gebaseerd op drie factoren om tot een maatschappelijk verantwoorde prijs te komen.

Zorginstituut Nederland

Ten eerste wordt gekeken naar de impact van het geneesmiddel op de gezondheid van individuele patiënten, op het zorgstelsel in bredere zin en op de samenleving. Dit is in lijn met de Nederlandse HTA methodiek die gebruikmaakt van de ICER om de kosteneffectiviteit te bepalen.

Ten tweede wordt rekening gehouden met de context van het land waarin het geneesmiddel wordt geïntroduceerd. Hierbij wordt de inrichting van het zorgsysteem, wet- en regelgeving, beschikbaarheid van middelen (resources), de betaalbaarheid en de prijzen van vergelijkbare geneesmiddelen bedoeld. Confidentiële, gedifferentieerde nettoprijzen moeten zorgen dat landen naar vermogen bijdragen aan de financiering van geneesmiddelen, zodat ook minder welvarende landen toegang hebben.

Nederland is zeer welvarend en heeft in Europa de [zesde plek](#) van hoogste *gross domestic products* (GDPs) per capita. De Nederlandse [bereidheid](#) om bij te dragen aan geneesmiddelen ligt echter ver onder het Europese gemiddelde. Dit vertaalt zich in de laagste bijdrage per capita van alle [OECD](#) landen, zowel gemeten als share per GDP (0,6%) als gemeten in share per healthcare spending (6,4%).

Ten derde moet de prijs zorgen dat het mogelijk blijft om te investeren in toekomstige innovatieve geneesmiddelen. Dit is nodig om de tienjaarsambitie van Roche - en de missie van VWS - te behalen. Hiervan wordt bijvoorbeeld ook het lopende studieprogramma voor inavolisib gefinancierd. De inkomsten van inavolisib financieren de geneesmiddelen van de toekomst zoals voorgaande producten ook de ontwikkeling van inavolisib mogelijk hebben gemaakt.

Roche investeert consistent een exceptioneel hoog percentage van haar omzet in R&D. In 2025 heeft Roche 13,4 miljard CHF (22% van omzet, 29% van totale uitgaven) uitgegeven aan de *research and development* van nieuwe geneesmiddelen. Roche staat daarmee zowel absoluut (nr 2) als relatief ten opzichte van revenues (nr 3) in de top van [R&D investeerders](#) onder de grootste 25 wereldwijde farmaceutische bedrijven. In een rapport vanuit de [Europese Commissie](#) over de top 2000 bedrijven die wereldwijd het meest investeren in R&D staat Roche zelfs op de eerste plaats van alle farmaceutische bedrijven en op plaats negen van alle bedrijven wereldwijd (Figure 7). Roche geeft een bijna 3x zo hoog percentage van haar omzet (28%) uit aan R&D dan het gemiddelde van de top 50 van de bestudeerde R&D-intensieve bedrijven (10%, Table 3).

De prijs van inavolisib is dan ook gebaseerd op bovenstaande drie factoren. De prijs is zo ingestoken dat deze de waarde en innovatie representeert die inavolisib brengt: een selectievere en beter verdraagbare PI3K-remmer dan eerdere versies en 7 maanden extra overleving in een populatie waarin na 2 jaar de helft van de vrouwen is overleden. Daarnaast moet de omzet resulteren in nieuw onderzoek naar innovatieve geneesmiddelen, bijvoorbeeld de toekomstige pijnlijn binnen borstkanker. Tot slot, het is steeds belangrijker dat elk land evenredig naar vermogen bijdraagt aan de financiering van innovatie, zodat producten overal beschikbaar komen. Tegelijkertijd zijn wij ons terdege bewust van de landelijke verschillen in wet- en regelgeving omtrent vergoeding van geneesmiddelen en uiteraard zal Roche daar aan voldoen. Roche zal zich inspannen om inavolisib tegen een maatschappelijk aanvaardbare prijs te introduceren in Nederland, in acht nemende al het bovenstaande.

4. Wordt het geneesmiddel reeds vergoed in andere landen? Zijn daar voorwaarden aan verbonden en zo ja, wat zijn de voorwaarden? Tegen welke prijs wordt het geneesmiddel daar vergoed?

In Canada, Frankrijk en Zwitserland is inavolisib beschikbaar door een early access programma tegen vertrouwelijke onderhandelde nettoprijs. In Oostenrijk, China, Duitsland en Verenigde Staten is volledige toegang. In overige landen loopt de vergoedingsaanvraag nog.

5. Kunt u aangeven wat de huidige omzet is van dit geneesmiddel? Graag apart presenteren voor Nederland en wereldwijd.

De omzet voor inavolisib is nog niet bekend omdat het pas sinds halverwege 2025 op de markt is en in veel landen de vergoedingsaanvraag nog loopt.

6. Kunt u iets vertellen over toekomstige indicatie-uitbreidingen van dit geneesmiddel?

De belangrijkste fase III-studies die over een aantal jaar zullen uitlezen zijn de INAVO121, INAVO122 en de INAVO123. Voor alle studies worden de eerste resultaten verwacht eind 2026 of begin 2027. De eerstvolgende registratie wordt pas vanaf 2028 verwacht. Door de lange tijdlijnen en onbekende studieresultaten is het nog onzeker of deze indicaties daadwerkelijk op de markt zullen komen.

[INAVO121](#)

De INAVO121-studie onderzoekt het effect van inavolisib met fulvestrant ten opzichte van alpelisib met fulvestrant. Patiënten ontvangen één van deze twee behandelingen in de tweede lijn, na een CDK4/6i, voor gemetastaseerde HR+/HER2- borstkanker met PIK3CA-mutatie, ongeacht ET-sensitiviteit. Deze studie vergelijkt inavolisib en alpelisib dus head-to-head in de reeds bestaande indicatie voor alpelisib.

[INAVO122](#)

De INAVO122-studie onderzoekt inavolisib bij patiënten met HER2-positieve, hormoongevoelige, gemetastaseerde borstkanker met PIK3CA-mutatie. Patiënten in deze studie ontvangen inavolisib (of placebo) als aanvulling op de standaard onderhoudsbehandeling met trastuzumab en pertuzumab, na een inductiebehandeling.

[INAVO123](#)

Tot slot, onderzoekt de INAVO123-studie inavolisib (of placebo) in combinatie met een CDK4/6i en letrozol in de eerste lijn gemetastaseerde HR+/HER2- borstkankerpatiënten die nog ET-sensitief zijn.

7. Welke geneesmiddelen worden op dit moment ontwikkeld voor de patiënten voor wie vergoeding wordt gevraagd?

Alpelisib was de eerste PI3K-remmer beschikbaar in Nederland, maar heeft een ander indicatiegebied. Alpelisib wordt gecombineerd met fulvestrant in de tweede lijn, ná een CDK4/6-remmer. Inavolisib wordt gecombineerd met fulvestrant en palbociclib in de eerste lijn, maar uitsluitend voor de selecte groep patiënten die door resistentie op endocriene therapie een slechte prognose hebben. Voor alpelisib lopen nog studies naar HER2-positieve en triple-negatieve borstkankerpatiënten, voor zover bekend niet in de eerste lijn HR+ borstkanker zoals inavolisib. De eerste resultaten van de head to head vergelijking in de tweede lijn tussen alpelisib en inavolisib (beide met fulvestrant) worden verwacht in 2027 (zie vraag 6).

Vergeleken met alpelisib onderscheid inavolisib zich door een uniek duaal werkingsmechanisme. Naast remming van het p110 α -eiwit, bevordert inavolisib ook de afbraak ervan (zie ook vraag 1). Dit remt zeer effectief de celdeling en bevordert de celdood van tumorcellen. Voor inavolisib zijn bijwerkingen daardoor in lagere gradering geobserveerd en kan het hoger in het therapeutisch window gedoseerd worden.

Daarnaast zijn er nog vier PI3K-remmers in ontwikkeling, twee in fase 3 en twee in fase I/II of gestaakt. **Gedatolisib**: De fase 3 studie (VICTORIA) is recent uitgelezen op de ASCO, maar is nog niet ingediend bij de EMA. Deze indicatie betreft een triple therapie met fulvestrant en palbociclib in de tweede lijn, vergeleken met alpelisib doublet therapie. Het betreft dus een andere indicatie dan inavolisib. **Zovegalisib**: Is ook in fase 3 stadium, maar de studie is nog niet uitgelezen. Ook dit betreft een tweedelijns indicatie vergeleken met capivasertib, beide gecombineerd met fulvestrant. **Tersolisib**: is nog in fase I/II stadium ontwikkeling. **Buparlisib**: is een pan-PI3K-remmer en ging vanwege de brede scope gepaard met veel toxiciteit en het programma is daarom grotendeels gestaakt.

8. Kunt u kort aangeven wat uw bedrijf doet op het gebied van maatschappelijke verantwoordelijkheid/duurzaamheid? Werkt u bijvoorbeeld aan het beschikbaar maken van uw geneesmiddelen in armere landen?

Duurzaamheid is een integraal onderdeel van de [bedrijfsstrategie](#) van Roche.

Roche heeft [doelstellingen](#) ingediend bij het Science Based Targets initiative (SBTi) voor validatie, met als doel om voor 2045 *net-zero* emissies te bereiken in de gehele waardeketen (Scopes 1, 2 en 3). Sinds 2004 heeft Roche een absolute daling van 69% gerealiseerd in [Scope 1 en 2-emissies](#). Roche streeft ernaar om [100% duurzaam elektriciteitsgebruik op alle locaties](#) te bereiken en heeft al ongeveer 86% duurzaam opgewekte elektriciteit bereikt. Uiteraard heeft Roche Nederland zich gecommitteerd aan de Green Deal Groene Zorg 3.0 van het ministerie van VWS.

Als gevolg van deze inspanningen scoort Roche consistent goed op duurzaamheid vergeleken met andere bedrijven, onder andere onderschreven door hoogstaande klasseringen:

- Al vijftien opeenvolgende jaren behoort [Roche tot de top 3](#) van meest duurzame Healthcare companies in de *pharmaceutical index of the Dow Jones Sustainability Indices (DJSI)*.
- In 2025 ontving [Roche een Zilveren medaille](#) van het EcoVadis-duurzaamheids beoordelingsbureau, met een score van 69/100. Deze score plaatst Roche in de top 15% van de beoordeelde bedrijven (niet alleen farma).

Roche's toewijding aan patiënten en wereldwijde toegankelijkheid blijkt uit meerdere voorbeelden.

- *Toegangsprojecten:* Voor vrijwel alle geneesmiddelen en diagnostiek van Roche lopen in LMIC-landen projecten om de toegankelijkheid te verhogen of de prijs te verlagen.
- *Concrete Voorbeelden:* Dit omvat onder meer het faciliteren van HPV-screening voor meer dan 26,5 miljoen vrouwen en het beschikbaar stellen van borstkankermedicijnen van Roche in Afrika binnen het *African Breast Cancer Ambition Initiative*.
- *Nadere Details:* Specifieke toezeggingen en geboekte vooruitgang zijn verder gerapporteerd in [Roche's Jaarverslag 2024](#).

In de PatientView globale ranglijst van 2023, die de perceptie van farmaceutische bedrijven door patiënten weerspiegelt, behaalde Roche de **1e plaats** (ten opzichte van 15 andere bedrijven). Dit resultaat is gebaseerd op de beoordeling door *Patient Advocacy Groups (PAGs)* die met Roche hebben samengewerkt. Meer informatie is te vinden op [PatientView's Corporate Reputation of Pharma 2023/24-pagina](#).