

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland over inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant voor de behandeling van borstkanker

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van Zorginstituut Nederland over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze maximale referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar (QALY) willen investeren in een behandeling. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 7 augustus 2026 gesproken over de vraag of 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 dient te worden opgenomen in de basisverzekering.

Inspraak¹

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenorganisatie Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), samen met Borstkankervereniging Nederland (BVN), de beroepsgroep Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) en de fabrikant Roche ingesproken. Hieronder volgt een samenvatting van wat de insprekers hebben ingebracht en wat de belangrijkste vragen aan hen waren van de commissie. Het volledige verslag van de vragen en de antwoorden is opgenomen in het verslag van de vergadering. De volledige inspraaktekst is opgenomen als bijlage bij het verslag van de vergadering.

Patiëntenorganisaties BVN en NFK

De inspreker vertelt dat zij geneeskunde heeft gestudeerd en in opleiding was tot internist. Ze is met de opleiding gestopt omdat dit voor haar niet te combineren was met haar privé leven. Ze is daarna voor de farmaceutische industrie gaan werken en heeft daar een lange carrière gehad in verschillende medische functies. Helaas werd zij ziek, ze kreeg borstkanker, en is aan de andere kant van de tafel komen te zitten. De initiële behandeling heeft ze goed doorlopen, maar de ziekte kwam terug. Er volgde weer een behandeling. Gedurende 9 maanden heeft ze de progressievrije overleving maximaal kunnen beleven en dit was voor haar heel belangrijk. De ziekte was er even niet meer en zij heeft samen met haar familie een lange reis naar Indonesië kunnen maken waar ze volop van heeft genoten. Helaas keerde de ziekte recent weer terug. Dat gaat gepaard met twijfel, pijn en angst. Inspreker vraagt de commissie niet alleen naar de getallen te kijken, maar ook naar wat de ziekte voor patiënten betekent.

Beroepsgroep NVMO

Inspreker (internist-oncoloog) kan vanwege de vakantieperiode niet aanwezig zijn, maar

¹ De volledige inspreekteksten zijn bijgevoegd bij het verslag van de vergadering.

heeft een tekst ingesproken. Tijdens de vergadering wordt het geluidsfragment afgespeeld. De beroepsgroep is van mening dat inavolisib een belangrijke klinische meerwaarde heeft en een aanvulling is op het behandelarsenaal voor deze toch kleine groep patiënten met een ongunstige prognose. Dit zijn vaak de patiënten die snel door de behandellijnen heen breken en nog maar weinig gevoeligheid laten zien voor vervolgbehandelingen met endocriene therapie, wat toch vaak een hoeksteen is bij dit tumortype. De beroepsgroep is zich echter terdege bewust van een flink aantal onzekerheden over het testen op een PIK3CA-mutatie, de tolerantie van inavolisib in de dagelijkse praktijk, de juiste indicatiestelling en de behandelduur. Dit heeft allemaal invloed op het benodigde budget. Inspreker hoopt dat het zal lukken om tot overeenstemming te komen over de prijs met de fabrikant, zodat het geneesmiddel toegankelijk wordt voor deze kleine en ongunstige groep patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom.

Fabrikant Roche

De inspreker geeft aan dat deze patiënten relatief jong zijn en een slechte prognose hebben. Als direct wordt gestart met dit geneesmiddel is er een uitstel van progressie van 10 maanden, wat dit een effectieve behandeling maakt. De fabrikant heeft een aantal opmerkingen bij de aannames die het Zorginstituut heeft gedaan over de kwaliteit van leven in de laatste fase, over de prijskorting van CDK4/6-remmers en over de inzet van alpelisib als vervolgbehandeling in de Nederlandse praktijk. Deze factoren samen zouden leiden tot een lagere benodigde prijskorting om het geneesmiddel kosteneffectief te maken. De fabrikant begrijpt dat de vraagprijs nu te hoog is en is bereid tot onderhandeling, maar de prijskorting van 92% die het Zorginstituut heeft berekend vindt de fabrikant geheel niet passend. De fabrikant beantwoordt vragen van de commissie over het toepassen van de "kostprijs plus tool".

Vertrekpunten voor de gedachtevorming in de commissie²:

- Inavolisib (een PIK3-remmer) is geregistreerd 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 bij een relatief jonge groep patiënten (gemiddeld 54 jaar bij diagnose). De behandeling is palliatief.
- De ziektelast bepaald met de proportional shortfall methode is 0,91 en het absoluut QALY verlies is 23,16.
- Inavolisib in combinatie met palbociclib en fulvestrant voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.
 - Behandeling met inavolisib resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante overleving van mediaan 7 maanden. Kwaliteit van bewijs was redelijk.
 - 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.
 - De ernstige bijwerkingen in de inavolisib-arm van de studie leiden vaker tot dosisonderbrekingen of dosisreducties t.o.v. de placebo-arm in de studie. Dit leidt mogelijk tot een hoger percentage stakers. Kwaliteit van bewijs is laag.
- Gezien de ziektelast van 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 wetenschappelijke 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. Hierbij is uitgegaan

² De commissie baseert haar adviezen op basis van het vastgestelde farmacotherapeutisch rapport, de budgetimpactanalyse en het farmaco-economisch rapport van Zorginstituut Nederland.

van 0,48 QALY-winst. De vraagprijs zal dan met tenminste 92% moeten dalen om onder de maximale referentiewaarde uit te komen. Daarnaast presenteert het Zorginstituut enkele relevante scenarioanalyses. In twee scenarioanalyses waarbij uit wordt gegaan van aannames omtrent prijskortingen voor de CDK4/6-remmers en alpelisib, resulteert de ICER in €599.058 en €606.035 per QALY. De daarbij horende prijskortingen zijn 89% en 92%. 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. Een scenarioanalyse waarbij de kosten van de vervolgbehandelingen zijn aangepast naar de Nederlandse praktijk (hogere inzet van alpelisib in de controle-arm; zonder correctie van de effecten) resulteert in een ICER van € 575.638 per QALY. De benodigde prijskorting in dat scenario betreft 86%.

- 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.
- De gemiddelde geneesmiddelenkosten per patiënt bedragen €320.953 voor inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant en €21.109 voor CDK4/6-remmers i.c.m. fulvestrant.
- Het Zorginstituut schat in dat 163 patiënten per jaar met inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant worden behandeld voor de genoemde indicatie in jaar 3 na opname in het verzekerde pakket. De kosten per patiënt per jaar van de vervolgbehandeling met alpelisib bedragen ongeveer €45.559 op basis van de lijstprijs. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van inavolisib i.c.m. palbociclib en fulvestrant €42,3 miljoen. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op €39,2 miljoen.
- Onzekerheden:
 - 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. Het is onduidelijk hoe groot de impact op de resultaten is wanneer een groter aandeel in de controle-arm van de studie alpelisib als vervolgbehandeling had ontvangen.
 - Voor het eindpunt kwaliteit van leven is er alleen data beschikbaar vanuit een (ongepubliceerd) clinical study report.
 - Om te bepalen of patiënten in aanmerking komen voor inavolisib, moet eerst bepaald worden of zij een PIK3CA-mutatie hebben. 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%.
- Het betreft de eerste indicatie van inavolisib.
- Momenteel zijn er al verschillende vergelijkbare geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van PIK3 gemuteerde gevorderd of gemetastaseerd borstkanker.
- Inavolisib wordt onderzocht in meerdere types borstkanker in verschillende combinaties.
- 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.

Overwegingen van de commissie:

De commissie ziet de meerwaarde van het geneesmiddel voor deze specifieke patiëntengroep die een slechte prognose heeft. De vraag die de commissie zich stelt is wat een maatschappelijk aanvaardbare prijs is voor inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant. Met betrekking tot die vraag heeft de commissie lang gesproken of zij uit zou moeten gaan van de basecase die het Zorginstituut voorstelt of van een van de scenarios die tot hetzelfde of een iets lager kortingspercentage op de vraagprijs zou moeten leiden. Argumenten die daarbij aan de orde zijn geweest zijn:

- Het betreft een aandoening waar al erg veel is en wordt geïnvesteerd;
- Er bestaat onzekerheid over de doelmatigheid van de vergelijkende behandelingen aangezien de exacte nettoprijzen niet bekend zijn;
- De budgetimpact is aanzienlijk;
- De commissie wil graag een maatschappelijk verantwoorde prijs. Een hoge prijs betalen voor dit geneesmiddel kan andere zorg verdringen;
- Het behandelandschap verandert snel, dus eventuele prijsafspraken moeten een korte termijn betreffen;
- Er is grote onzekerheid over de uptake in de praktijk zoals aangegeven door de beroepsgroep.
- Het is belangrijk te weten welke plaats de beroepsgroep ziet voor de behandeling. In de studie kreeg een zeer beperkt deel van de patiënten die inavolisib had ontvangen, alpelisib als vervolgbehandeling. Ondanks dat de beroepsgroep heeft aangegeven de PIK3-remmers niet sequentieel te willen inzetten, is het onduidelijk waarom dit in de studie toch gebeurde bij enkele patiënten.

Op basis van bovenstaande argumenten komt de commissie tot de conclusie dat de basecase de beste onderbouwing biedt en daarmee het uitgangspunt vormt voor haar advies.

Advies

De commissie ziet het belang dat inavolisib voor de behandeling van patiënten met deze indicatie beschikbaar komt. De commissie is echter van mening dat de behandelcombinatie voor deze indicatie alleen beschikbaar kan komen voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs.

Alles afwegende komt de commissie tot het advies om inavolisib (Itovebi®) in combinatie met palbociclib en fulvestrant voor de behandeling van borstkanker niet op te nemen in de basisverzekering, tenzij prijsonderhandeling leidt tot een daling van de vraagprijs met *ten minste* 92%, waardoor de kosteneffectiviteit van de behandeling onder de maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY komt te liggen. Hierbij weegt de commissie mee dat er is sprake van een aanzienlijke budgetimpact, dynamisch behandelandschap, indicatie-uitbreidingen die worden verwacht en er is grote onzekerheid over de uptake in de praktijk. Daarom adviseert de commissie, naast de prijsdaling, een kort financieel arrangement. Omdat er voor (vervolg)behandelingen geheime prijsafspraken zijn gemaakt adviseert de commissie om deze waar mogelijk mee te nemen tijdens de onderhandelingen. De commissie ziet verder graag dat er duidelijke afspraken komen met de beroepsgroep over de inzet van dit geneesmiddel, waarbij gepast gebruik afspraken worden opgesteld en doelmatige inzet wordt bevorderd.