

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	ID2022_135
Handelsnavn (virkestoff)	Iclusig (ponatinib)
Virkningsmekanisme	Ponatinib er en tyrosinkinasehemmer som hemmer aktiviteten til BCR-ABL, inkludert T315I mutert form. BCR-ABL er et onkogen fusjonsprotein som resulterer fra Philadelphia-kromosom positivitet (translokasjon).
Regulatorisk status	Forslaget gjelder bruk utenfor godkjent indikasjon. Legemidlet har ikke markedsføringstillatelse (MT) i Europa for aktuell bruk, men er til vurdering hos det Europeiske legemiddelbyrået (EMA) for bruk hos voksne pasienter med nydiagnostisert Ph+ ALL¹. Denne indikasjonen har også tidligere vært under vurdering hos EMA. Firma valgte å trekke søknaden, da EMAs (midlertidige) standpunkt var at bruken ikke kunne godkjennes basert på det innsendte datagrunnlaget². Som følge av at MT ikke ble innvilget, ble også oppdraget i Nye Metoder avbestilt.³ Legemidlet har MT for aktuell bruk i USA⁴. Legemidlet har hatt MT i Europa (annen indikasjon) siden 2013. Det foreligger søknad om MT fra genrikaleverandør⁵.
Aktuell bruk	Tillegg av ponatinib til kjemoterapi for alle voksne med Philadelphia-kromosom-positiv akutt lymfatisk leukemi.
Forventet dosering	Forslagsstiller beskriver følgende angående dosering: <i>Planen er å gi ponatinib i lav dose på 30 mg daglig i tre måneder, deretter 15 mg daglig til 2 år, deretter imatinib varig.</i> I den kliniske studien PhALLCON ble ponatinib gitt med startdose på 30 mg daglig, med dosereduksjon til 15 mg under konsolideringsfasen hos de pasienter som oppnådde MRD-negativ komplett respons etter de første 3 måneder (induksjonsfasen). Deretter ble ponatinib monoterapi gitt som vedlikeholdsbehandling i samme dose som under konsolidering, med oppskalering til 30 mg for pasienter med tappt MRD-negativitet. Ponatinib administreres oralt.

⁵ https://www.dmp.no/globalassets/documents/godkjenning-av-legemidler/markedsforingstillatelse/soknad-om-mt/mt_soknader.xlsx

Forslag	Anmodning om revurdering
Innsendt av	Avd. for blodsykdommer, St. Olavs hospital ved Petter Quist-Paulsen
Bakgrunn	Akutt lymfatisk leukemi/lymfom (ALL) kan deles inn i tre hovedgrupper; Philadelphiakromosom- (Ph) positiv, Ph negativ og Moden B ALL hvor typen tumorceller avgjør behandlingsvalg. Ph+ ALL hos voksne er en sjelden, aggressiv subtype med dødelig utfall uten behandling. Omtrent 20 – 50 % av ALL er Ph+, med høyere forekomst hos eldre. I 2024 var det 33 nye tilfeller av ALL hos voksne i Norge. Ifølge forslagsstiller er ca. 10 pasienter årlig aktuelle for metoden. Det er publisert nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av maligne blodsykdommer, senest oppdatert i desember 2025. Anbefalingene ved Ph+ ALL er aldersspesifikke. Generelt anbefales intensivt kjemoterapiregime i kombinasjon med TKI, etterfulgt av stamcelletransplantasjon (SCT) og deretter TKI for yngre (18-40 år) og noen i aldersgruppen 41-50 år. For eldre anbefales intensiv kjemoterapi i kombinasjon med TKI, etterfulgt av TKI. SCT kan unnlates dersom man oppnår tilstrekkelig respons på legemiddelbehandling. For de eldste (> 65 år) er det aktuelt med redusert kjemoterapiregime i kombinasjon med TKI, etterfulgt av TKI i henhold til egen protokoll. De norske behandlingsretningslinjene anbefaler generelt ponatinib over imatinib, med overgang til imatinib i varig behandlingsfase (stort sett 2 år etter oppstart). Forslagsstiller viser til at hele fagmiljøet er enige om at ponatinib er «standard of care». Internasjonale behandlingsanbefalinger ved Ph+ ALL er ikke konklusive i forhold til anbefalt TKI. Det amerikanske nasjonale kreftnettverket (NCCN) nevner flere behandlingsvalg ved induksjons- og konsolidasjonsbehandling (bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, ponatinib) som må baseres på flere ulike faktorer. Imatinib anbefales kun ved intoleranse for andre TKI⁶. Europeiske Leukemia Net (ELN) viser til at valg av TKI for førstelinjebehandling er avhengig av behandlingsregime, komorbiditeter og tilgjengelighet⁷. Det internasjonale nettstedet UpToDate nevner overordnet at valg av TKI bør gjøres basert på toksisitetsprofil, komorbiditeter, tilgjengelighet og kostnader, og at det ikke er én enkeltsubstans som kan anbefales til alle. Generelt foretrekkes dasatinib på grunn av etablert dokumentasjonsgrunnlag, CNS penetrasjon, effekt ved noen BCR-ABL-mutasjoner som ikke responderer på imatinib, samt god tolerabilitet. Nettstedet foreslår samme TKI over hele behandlingsløpet, med mindre det oppstår intoleranse eller resistens⁸. EMA har tidligere godkjent ponatinib til bruk ved Ph+ ALL som er resistente mot dasatinib, som er intolerante overfor dasatinib og der det ikke er klinisk hensiktsmessig med påfølgende behandling med

⁶ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

⁷ https://ashpublications.org/blood/article/143/19/1903/514806/Management-of-ALL-in-adults-2024-ELN?utm_source=chatgpt.com

⁸ https://www.uptodate.com/contents/induction-therapy-for-philadelphia-chromosome-positive-acute-lymphoblastic-leukemia-in-adults?search=Ph%20%20ALL&topicRef=16841&source=see_link#H2631357448

	imatinib, eller som har en T315I-mutasjon (MT i Europa fra 01.07.2013). Det foreligger nå en ny søknad hos EMA om indikasjonsutvidelse for Iclusig (ponatinib) for bruk hos voksne pasienter med nydiagnostisert Ph+ ALL. Søknaden er basert på interimresultater fra en fase 3, randomisert, åpen multisenter studie (PhALLCON⁹) som sammenligner ponatinib med imatinib, administrert i kombinasjon med redusert intensitet kjemoterapi hos pasienter med nydiagnostisert Ph+ ALL. I tillegg inneholder søknaden støttedata i form av to åpne fase 2-studier uten kontrollarm (AP24534 11 001 i kombinasjon med kjemoterapi og INCB 84344-201 som monoterapi). Det er tilsynelatende ingen andre BCR-ABL TKI som er, eller har vært til vurdering i Nye Metoder-systemet til Ph+ALL hos voksne. En gjennomgang av produktinformasjonen for BCR-ABL TKI, viser at det kun er imatinib som har godkjent indikasjon til bruk hos voksne pasienter med nylig diagnostisert Ph+ ALL i Norge.
Begrunnelse i forslag	Forslagsstiller oppgir at metoden vil gi økt overlevelse og reduserte kostnader. Det beskrives at ponatinib har vist seg bedre enn imatinib, og at man kan unngå allogen stamcelletransplantasjon, som er meget kostbart.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Forslaget gjelder bruk utenfor godkjent indikasjon, men det er søkt om markedsføringstillatelse for bruk ved nydiagnostisert Ph+ ALL (prosedyrestart 26.04.2025).
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen. Det pågår en vurdering av markedsføringstillatelse for metoden i EMA. DMP anbefaler at videre saksgang diskuteres på Bestillerforum.

Versjonslogg*

Dato	Hva
27.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38722621/>