

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no).

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemiddelets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer).

Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmeside (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Innholdsfortegnelse	4
Logg	5
Forkortelser	6
Metodevurdering av ID2022_135	7
Metode	7
Sykdom	8
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	11
1. Klinisk evidensgrunnlag	15
1.1 Oversikt over relevant studie	15
1.2 Resultater	16
1.2.1 Effekt	16
1.2.2 Sikkerhet	19
2. Økonomi	23
2.1 Legemiddelkostnader	23
2.2 Budsjettkonsekvenser	25
Referanser	26
Appendiks 1	27
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	29

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	05-03-2026
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	09-02-2026
Dokumentasjon mottatt hos DMP	Leverandør har ikke sendt inn dokumentasjon til denne metodevurderingen da det er bestilt en metodevurdering basert på tilgjengelig dokumentasjon
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	27-02-2026
Saken tildelt saksutreder	04-03-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	16-04-2026
PICO avklart med medisinske fageksperter	20-04-2026
Rapport ferdigstilt	25-06-2026
Saksbehandlingstid hos DMP	66 dager

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Petter Quist-Paulsen	Helse Midt-Norge
Lars Daae Horvei	Helse Nord
<p>Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen og pasientanslag. DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Elin H. J. Bjørnhaug	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AE	Uønsket medisinsk hendelse (Adverse Event)
ALAT	Alaninaminotransferase
ALL	Akutt lymfoblastisk leukemi
APT	Absolutt prognosetap
ASAT	Aspartataminotransferase
AUP	Apotekenes utsalgpris
CAR-T	Kimær antigenreseptor T-celle (immunterapi)
CR	Komplett respons
CRi	Komplet respons med ufullstendig hematologisk restitusjon
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EFS	Hendelsesfri overlevelse
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
GGT	Gamma-glutamyltransferase
HSCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon
ITT	Intention-to-Treat (populasjon)
MRD	Minimal restsykdom (minimal residual disease)
MVA	Merverdiavgift
NE	Ikke estimerbar (Not Estimable)
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
Ph+	Philadelphiakromosom-positiv
SCT	Stamcelletransplantasjon
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TKI	Tyrosinkinasehemmer
TRAE	Behandlingsrelatert uønsket medisinsk hendelse (Treatment-Related Adverse Event)

Metodevurdering av ID2022_135

Metode

Metodevurdering basert på tilgjengelig dokumentasjon av legemiddelet Iclusig (ponatinib) i kombinasjon med kjemoterapi med redusert intensitet hos voksne pasienter med nylig diagnostisert Philadelphia-kromosom-positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av ponatinib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjett-konsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrå (EMA) har vurdert at ponatinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har (05.03.2026) utstedt markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenliknet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i offentlig tilgjengelig dokumentasjon om ponatinib, herunder EMAs utredningsrapport (EPAR). De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen og pasientanslag.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_135: En metodevurdering basert på tilgjengelig dokumentasjon gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for ponatinib (Iclusig) i kombinasjon med kjemoterapi med redusert intensitet hos voksne pasienter med nylig diagnostisert Philadelphia-kromosom-positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Incyte Biosciences Distribution B. V.
Preparat	Iclusig
Virkestoff	Ponatinib
ATC-kode	L01EA05
Aktuell indikasjon	Iclusig (ponatinib) er indisert i kombinasjon med kjemoterapi med redusert intensitet hos voksne pasienter med nylig diagnostisert Philadelphia-kromosom-positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL)
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<p>Iclusig (ponatinib) er indisert til voksne pasienter med:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase, akselerert fase eller blastfase, som er resistente mot dasatinib eller nilotinib, som er intolerante overfor dasatinib eller nilotinib og der det ikke er klinisk hensiktsmessig med påfølgende behandling med imatinib, eller som har en T315I-mutasjon. - Philadelphia-kromosom-positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL), som er resistente mot dasatinib, som er intolerante overfor dasatinib og der det ikke er klinisk hensiktsmessig med påfølgende behandling med imatinib, eller som har en T315I-mutasjon. <p>Ponatinib fikk første markedsføringstillatelse i Norge 01.07.2013, men har ikke tidligere vært metodevurdert i Norge.</p>
Virkningsmekanisme	Ponatinib er en tyrosinkinasehemmer som hemmer aktiviteten til BCR-ABL-tyrosinkinase, inkludert T315I-mutert form. BCR-ABL er et onkogent fusjonsprotein som oppstår ved en translokasjon mellom kromosom 9 og 22 (Philadelphia-kromosomet). Resultatet er et enzym (tyrosinkinase) som alltid er

	«på», noe som fører til ukontrollert cellevekst. Binding av ponatinib blokkerer denne aktiviteten og fører til celledød, og stopper/bremser dermed leukemiutviklingen. Ponatinib hemmer også aktiviteten av andre klinisk relevante kinaser og har demonstrert cellulær aktivitet mot RET, FLT3 og KIT og medlemmer av FGFR-, PDGFR- og VEGFR-familier av kinaser.
Dosering	<p>Ponatinib foreligger som tabletter og administreres peroralt. Anbefalt startdose er 30 mg ponatinib én gang daglig i kombinasjon med kjemoterapi, med en dosereduksjon til 15 mg én gang daglig ved oppnåelse av MRD-negativ komplett respons ($\leq 0,01$ % BCR-ABL1) ved avslutning av induksjonsbehandlingen. Pasienter med tap av MRD-negativitet kan trappe opp dosen med ponatinib til tidligere tolererte dosering på opptil 30 mg én gang daglig. Etter fullført behandling med ponatinib i kombinasjon med kjemoterapi (induksjonsfasen), fortsettes behandlingen med ponatinib som monoterapi inntil tap av respons på opptrappet dose eller uakseptabel toksisitet. Seponering av ponatinib skal vurderes hvis en fullstendig molekylær respons ikke er oppnådd etter induksjonsfasen.</p> <p>I forslag til metodevurdering beskriver forslagsstiller følgende dosering: planen er å gi ponatinib i lav dose på 30 mg/dag i tre måneder, deretter 15 mg/dag til 2 år, deretter imatinib varig. Dette er noe avvikende fra anbefalt dosering i preparatomtalen, men samsvarer med anbefalingene som er gitt i det nasjonale handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (1). I sistnevnte beskrives at dersom ponatinib benyttes, reduseres dosen fra initialt 30 mg én gang daglig til 15 mg én gang daglig fra oppnådd MRD-negativ status og til to år fra diagnose. Deretter overgang til imatinib 400 mg én gang daglig på varig basis. Også doseringen av imatinib er noe avvikende fra anbefalt dosering i preparatomtalen¹.</p> <p>Rekrutterte medisinske fageksperter bekrefter at det er sistnevnte doseringer som vil bli benyttet i norsk klinisk praksis. De utdyper videre at tap av MRD-negativitet uten klinisk residiv vil gjelde et lite mindretall av pasientene, og for kun noen få eldre pasienter uten andre behandlingsmuligheter vil dose-eskalering av ponatinib (til 30 mg) være eneste tiltak. For de aller fleste pasientene vil en slik hendelse indikere at man bør eskalere behandlingen til enten allogene stamcelletransplantasjon eller CAR-T celledoterapi. I så fall vil ponatinib 30 mg/dag bli brukt som bro til disse behandlingene, og ev. som konsolidering i en periode etterpå.</p>
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykdom

Akutt lymfatisk leukemi (ALL)	
Om sykdommen	Leukemi (blodkreft) kjennetegnes ved ukontrollert vekst av umodne hvite blodceller (leukocytter) i beinmargen. Sykdommen deles inn i akutte og kroniske former, etter modenhetsgraden av de ulike cellypene, og begge typer finnes i myelogen og lymfatisk form. Akutt lymfatisk leukemi (ALL) utgjør den ene av hovedgruppene ved akutt leukemi, og sykdomsutviklingen skjer svært hurtig og krever rask behandling. ALL er mindre vanlig hos voksne, og oppstår hos om lag 20 % av voksne pasienter som får diagnostisert akutt leukemi (2).

¹ Anbefalt dosering i henhold til preparatomtalen (til f.eks. Glivec) er 600 mg imatinib peroralt én gang daglig.

	<p>ALL kan deles inn i tre hovedgrupper; Philadelphiakromosom-positiv (Ph+), Ph negativ og moden B ALL (Burkitt/høygradig B-celle lymfom/leukemi), der typen tumorceller avgjør behandlingsvalg (1).</p> <p>Ph+ ALL er en malign proliferasjon av lymfoide celler karakterisert ved en fusjon av BCR-genet på kromosom 22 med ABL1-genet på kromosom 9. Denne translokasjonen, kjent som Philadelphia-kromosomet, fører til uttrykk av et BCR-ABL1-fusjons onkoprotein med konstitutiv aktivering av ABL1-tyrosinkinaseaktivitet. Resultatet er et enzym (tyrosinkinase) som alltid er «på», noe som fører til ukontrollert cellevekst. Økende alder er en risikofaktor for utvikling av Ph+ ALL. Til forskjell fra Ph-negativ ALL er Ph+ ALL en mer kronisk sykdom (1, 3).</p> <p>Med dagens cellegiftkurer oppnår cirka 3/4 av voksne pasienter under 60 år med akutt leukemi fullstendig tilbakegang av alle synlige tumorforandringer (komplett hematologisk remisjon). Av disse vil 40–50 % leve etter 3 år, de fleste i komplett remisjon. Cellegiftbehandlingens evne til å forlenge en pasients liv avhenger av tiden vedkommende er i komplett remisjon. Prognosen for pasienter over 60 år er dårligere, selv med optimal behandling (2).</p> <p>Data fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter indikerer en bedret prognose i perioden etter 2012, etter at endringer i behandlingsprotokollene av ALL ble implementert (både for aldersgruppen 18-45 år og for dem over 45 år). Predikert 5-års relativ overlevelse for 2025 for gruppen samlet (18-90 år) er på 65,8 %, mens tilsvarende for gruppen 18-44 år er på 81,6 %, for gruppen 45-64 år på 78,4 % og for gruppen 65-90 år er på 42,0 % (4).</p>
Pasientgrunnlag i Norge	<p>ALL er en sjelden sykdom. I 2025 var det 39 nye tilfeller av ALL (inkluderer også lymfoblastisk lymfom) hos voksne i Norge (4). Ifølge de medisinske fagekspertene er det ca. 5-10 pasienter årlig i Norge som har Ph+ ALL, og som vil være aktuelle for behandling med ponatinib.</p>
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, som også omhandler ALL (sist oppdatert i april 2026) (1). Primærbehandling baserer seg på klassifisering av sykdommen, og handlingsprogrammet gir føringer for valg av ulike typer behandlinger ved Ph+ ALL, avhengig av pasientens alder.</p> <p>For pasienter mellom 18-40 år anbefales hyper-CVAD² (intensivt kjemoterapi-regime) kombinert med beste tilgjengelige tyrosinkinasehemmer (TKI) fram til allogen stamcelletransplantasjon (SCT). Det anbefales å gi om lag 3 måneders behandling før allogen SCT og man bør oppnå MRD <0,01% før allogen SCT. Etter allogen SCT er det anbefalt å gi enten behandling med imatinib profylaktisk (400 mg/dag i to år) eller gi TKI preemptivt (med oppstart av 2. eller 3. generasjons TKI ved positiv prøve på BCR/ABL).</p> <p>For pasienter i aldersgruppa 41-50 år er behandlingen delt, og avhengig av gitte betingelser kan pasienten enten følge behandlingsopplegget for pasienter 18-40 år eller pasienter 51-65 år.</p> <p>For pasienter i aldersgruppa 51-65 år anbefales hyper-CVAD kombinert med beste TKI til MRD <0,01 %, etterfulgt av TKI. Hyper-CVAD anbefales doseredusert til pasienter 60-65 år. SCT kan unnlates så lenge man beholder responsen.</p> <p>For pasienter >65 år brukes den såkalte Eldreprotokollen³ (redusert kjemoterapiregime) og legger til beste tilgjengelige TKI daglig til man har oppnådd MRD <0,01 %.</p> <p>Hos de aller eldste og mest komorbide pasientene kan man gi induksjon bare med TKI, steroider og vinkristin, og deretter vedlikehold med TKI, 6-mercaptopurin og metotreksat.</p>

² Hyper-CVAD: en intensiv cellegiftkur (kombinasjonskjemoterapi) som brukes til å behandle voksne med ALL bl.a.

Behandlingen består av to alternerende blokk-kurer (A og B) som vanligvis gjentas. Blokk A inneholder cyklofosamid, vinkristin, adriamycin og deksametason, og blokk B inneholder høydose metotreksat og cytarabin.

³ Eldreprotokoll: cellegiftprotokoll for behandling av ALL hos eldre pasienter (>65 år), og består av induksjonsfase, konsolideringsfase, intensiveringsfase og vedlikeholdsphase (to ulike blokker med behandling).

	<p>Imatinib er en TKI (førstegenerasjon) som bl.a. er indisert til voksne og barn med nylig diagnostisert Ph+ ALL i kombinasjon med kjemoterapi, og som lenge har vært i klinisk bruk i Norge. Imatinib har ikke vært metodevurdert, men det er generisk konkurranse mellom flere ulike leverandører, noe som bidrar til å redusere legemiddelkostnadene.</p> <p>Behandling med ponatinib (tredjegerasjons TKI) er også beskrevet i handlingsprogrammet, med bruk av ponatinib 30 mg x1 daglig initialt og redusert til 15 mg x1 daglig fra oppnådd MRD negativ status. Denne behandlingen gis i inntil 2 år fra diagnose. Deretter anbefales overgang til imatinib 400 mg x1 daglig på varig basis.</p> <p>De norske behandlingsretningslinjene anbefaler generelt ponatinib framfor imatinib, med overgang til imatinib i varig behandlingsfase to år etter oppstart. Overgang til imatinib etter to år er, ifølge medisinske fagekspert, delvis begrunnet i legemiddelkostnader, men også pasientsikkerhet (ponatinib er f.eks. assosiert med en ikke ubetydelig kardiovaskulær toksisitet). Disse pasientene bør bruke TKI-hemmer livet ut, og erfaring med langtidsbruk med ponatinib er noe begrenset. Imatinib har lenge vært brukt i klinisk praksis og vurderes derfor av medisinske fagekspert som et tryggere behandlingsvalg inntil videre.</p> <p>Ponatinib har ikke tidligere vært metodevurdert i Norge og behandlingen er per i dag ikke besluttet innført i norsk klinisk praksis.</p>
Plassering av ponatinib i behandlingsalgoritmen	<p>I henhold til anbefalingene i den godkjente preparatomtalen skal ponatinib (Iclusig) gis i kombinasjon med kjemoterapi med redusert intensitet hos nylig diagnostiserte pasienter med Ph+ ALL (førstelinjebehandling) (5). I norsk klinisk praksis vil ikke dette nødvendigvis være tilfelle, ettersom de fleste pasientene vil få kjemoterapi i form av et intensivt behandlingsregime i henhold til etablerte behandlingsprotokoller (e.g. hyper-CVAD). Unntaket vil være behandling av eldre pasienter (>65 år) hvor man benytter et redusert kjemoterapiregime gjennom den såkalte Eldreprotokollen. Medisinske fagekspert rekruttert til oppdraget bekrefter dette, men opplyser samtidig om at det i praksis ofte vil kunne være behov for å redusere intensiteten av hyper-CVAD kjemoterapiregimet som følge av bivirkninger hos den enkelte pasient. De vurderer videre at ved bruk av imatinib, som anses som mindre potent enn ponatinib, er det viktig med best mulig cellegiftbehandling, men at det på sikt kan bli aktuelt med endringer i anbefalingene i handlingsprogrammet dersom ponatinib blir tatt i bruk, dvs. overgang til bruk av kjemoterapiregimer med redusert intensitet.</p> <p>Internasjonale behandlingsanbefalinger ved Ph+ ALL er ikke konklusive i forhold til anbefalt TKI. Europeiske Leukemia Net (ELN) viser til at valg av TKI for førstelinjebehandling er avhengig av behandlingsregime, komorbiditet og tilgjengelighet (6). Det internasjonale nettstedet UpToDate nevner overordnet at valg av TKI bør gjøres basert på toksisitetsprofil, komorbiditet, tilgjengelighet og kostnader, og at det ikke er én enkeltsubstans som kan anbefales til alle pasienter. Generelt foretrekkes dasatinib på grunn av etablert dokumentasjonsgrunnlag, noe CNS-penetrasjon, effekt ved noen BCR-ABL1-mutasjoner som ikke responderer på imatinib, samt god tolerabilitet (7). Dasatinib har imidlertid ikke indikasjon til førstelinjebehandling av voksne pasienter med Ph+ ALL i Norge/EU (8).</p> <p>Imatinib har lenge vært benyttet som TKI sammen med kjemoterapi til behandling av Ph+ ALL, både i norsk klinisk praksis og internasjonalt. I nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer trekkes nå ponatinib fram som et bedre alternativ til imatinib, på bakgrunn av to nyere publikasjoner (9, 10). I forslag til metodevurdering beskriver forslagsstiller at et samlet fagmiljø både nasjonalt og internasjonalt nå betrakter ponatinib som foretrukket behandling (standardbehandling) ved Ph+ ALL.</p>

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Hovedstudien som ligger til grunn for innvilget markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen som er omhandlet i denne metodevurderingen (dvs. til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert Ph+ ALL, i kombinasjon med kjemoterapi med redusert intensitet), er PhALLCON-studien. Studien er en åpen, randomisert, aktiv kontrollert, fase III-studie, der pasientene ble randomisert til behandling med enten ponatinib eller imatinib (2:1), begge med tillegg av kjemoterapi (redusert intensitet).

Tilgjengelige data fra studien (interimsanalyse med datakutt 12.08.2022), viser at MRD-negativ komplett responsrate ved avslutning av induksjonsfasen (primært effektendepunkt) var statistisk signifikant høyere i ponatinib-armen (34,4 %) sammenliknet med imatinib-armen (16,7 %) ($p=0,002$). Denne forskjellen til fordel for ponatinib ble observert for alle subgrupper som ble analysert for MRD-negativ komplett respons, herunder pasienter ≥ 60 år (40,0 % vs. 10,3 %). Median varighet av MRD-negativ komplett respons ble ikke nådd i ponatinib-armen (95 % KI: 16,6 – ikke estimerbar), mens den var 18,0 måneder (95 % KI: 8,4 - 27,8) i imatinib-armen. Dette til tross for en reduksjon i dosering for ponatinib (fra 30 mg til 15 mg daglig) ved oppnådd MRD-negativitet.

Ved tidspunkt for interimsanalysen, var ikke antall prespesifiserte hendelser nådd for statistiske analyser av endepunkter for overlevelse. Følgende effektdata kan trekkes fram:

- Median EFS var ikke nådd i ponatinib-armen (ikke estimerbar), mens den var 29 måneder (95 % KI: 22,3 – ikke estimerbar) i imatinib-armen. Denne forskjellen i EFS var ikke statistisk signifikant, men viser en positiv trend til fordel for ponatinib. Kaplan-Meier-estimer for EFS ved 24 måneder er også høyere for ponatinib-armen (71,6 %) enn for imatinib-armen (59,8 %).
- En post-hoc-analyse viste at median PFS var 12 måneder lengre i ponatinib-armen (20,0 måneder) sammenliknet med imatinib-armen (7,9 måneder) (hasardratio: 0,58; 95 % KI: 0,41-0,83). Analysene av OS var umodne ved analysetidspunktet. Analysene viste at median OS ikke var nådd i noen av behandlingsarmene, og trenden til fordel for ponatinib var ikke statistisk signifikant (hasardratio: 0,76; 95 % KI: 0,38-1,52). Det ble ikke kontrollert/justert for type I feil i analysene av OS, noe som er en svakhet.
- En større andel av pasientene fikk fortsatt studiebehandling i ponatinib-armen (41,5 %) sammenliknet med imatinib-armen (12,3 %). Den vanligste årsaken til seponering av studiebehandling i begge behandlingsarmer var hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) (30,5 % i ponatinib-armen og 37,0 % i imatinib-armen), mens andelen pasienter som seponerte behandlingen som følge av mangelfull effekt var lavere i ponatinib-armen (7,3 %) sammenliknet med imatinib-armen (25,9 %).

I utredningsrapporten til EMA (EPAR) framgår det at MRD-negativitet ikke er en parameter som i seg selv er å anse som ensbetydende med klinisk relevant effekt, og er heller ikke etablert som et surrogat endepunkt for tid til progresjon eller totaloverlevelse. Men sett opp mot imatinib brukt i samme setting, et legemiddel som har vært i klinisk bruk over lengre tid og som deler samme grunnleggende virkningsmekanisme som ponatinib⁴, tyder dataene på at ponatinib har (vesentlig) større antitumor-

⁴ Ponatinib og imatinib binder seg til og hemmer aktiviteten til BCR-ABL-tyrosinkinase, og deler dermed samme grunnleggende virkningsmekanisme. For ponatinib inkluderer dette også T315I-mutert form.

aktivitet enn imatinib. Også EFS-data, og til dels også PFS-data, trekker i samme positive retning til fordel for ponatinib, selv om de tilgjengelige EFS-/PFS-dataene i seg selv er inkonklusive.

I PhALLCON-studien ble ponatinib gitt i kombinasjon med kjemoterapi med redusert intensitet, og det gjenspeiler seg også i anbefalingene i den godkjente preparatomtalen til ponatinib (Iclusig). I norsk klinisk praksis vil ikke dette nødvendigvis være tilfelle, ettersom de fleste pasientene vil få kjemoterapi i form av et intensivt behandlingsregime i henhold til etablerte behandlingsprotokoller (e.g. hyper-CVAD). Unntaket vil være behandling av eldre pasienter (>65 år) hvor man benytter et redusert kjemoterapiregime gjennom den såkalte Eldreprotokollen. De medisinske fagekspertene bekrefter dette, men opplyser samtidig om at det i praksis ofte vil kunne være behov for å redusere intensiteten av hyper-CVAD kjemoterapiregimet som følge av bivirkninger hos den enkelte pasient. De vurderer videre at ved bruk av imatinib, som anses som mindre potent enn ponatinib, er det viktig med best mulig cellegiftbehandling, men at det på sikt kan bli aktuelt med endringer i anbefalingene i handlingsprogrammet dersom ponatinib blir tatt i bruk, dvs. overgang til bruk av kjemoterapiregimer med redusert intensitet.

Det ble ikke identifisert noen nye sikkerhetssignaler relatert til behandlingen med ponatinib i aktuell pasientpopulasjon i PhALLCON-studien. Informasjon i gjeldende preparatomtale for Iclusig (ponatinib) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til ponatinib. Av preparatomtalen framkommer at hos Ph+ ALL-pasienter som ble behandlet med ponatinib i kombinasjon med kjemoterapi med redusert intensitet, var sikkerhetsprofilen i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen som er observert for ponatinib monoterapi med hensyn til type hendelser. Det opplyses at hendelser med beinmargssuppresjon ble rapportert hos 83 % av pasientene som ble behandlet med ponatinib i PhALLCON-studien. De hyppigst rapporterte bivirkningene var trombocytopeni (47 %), nøytropeni (44 %) og anemi (44 %). Hendelser med hepatotoksisitet forekom hos 64 % av pasientene. Totalt ble det observert en høyere forekomst av beinmargssuppresjon forbundet med kjemoterapi (febril nøytropeni, feber, pneumoni og sepsis), samt perifer sensorisk neuropati og stomatitt enn ved bruk av ponatinib alene.

Ressursbruk

DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med bruk av ponatinib (Iclusig) til behandling av aktuell pasientpopulasjon. Det bemerkes at det er gjort en forenklet beregning av legemiddelkostnader per pasient, med utgangspunkt i doseringsanbefalingene i preparatomtalen til Iclusig, men uten eventuelle individuelle dosejusteringer. Det er ikke tatt hensyn til kostnader knyttet til behandling med kjemoterapi, som danner standard bakgrunnsbehandling for pasientene. Beregning av legemiddelkostnader er presentert under kapittelet «Legemiddelkostnader».

Legemiddelkostnaden per pasient for første års behandling med Iclusig (ponatinib) er beregnet til om lag 576 200 NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dette tilsvarer en gjennomsnittlig månedskostnad på om lag 48 000 NOK per pasient, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Legemiddelkostnaden per pasient for andre års behandling med Iclusig er beregnet til om lag 474 100 NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dette tilsvarer en månedskostnad på om lag 39 500 NOK per pasient, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Til sammenlikning er legemiddelkostnaden per pasient per år ved behandling med imatinib beregnet til om lag 164 400 NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dette tilsvarer en månedskostnad på om lag 13 700 NOK per pasient, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Over en behandlingsperiode på 2 år, er den totale legemiddelkostnaden for et behandlingsløp med Iclusig (ponatinib) beregnet til i underkant av 1,1 millioner NOK per pasient, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Til sammenlikning er den totale legemiddelkostnaden for et behandlingsløp med imatinib over 2 år beregnet til om lag 330 000 NOK per pasient, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Dette gir en merkostnad på om lag 720 000 NOK per pasient for behandling med Iclusig (etterfulgt av imatinib) sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med imatinib, med en samlet behandlingstid på 2 år.

En oppsummering av legemiddelkostnader basert på konfidensielle priser vil framkomme i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av nylig diagnostisert Ph+ ALL, for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Det er ikke identifisert tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av Ph+ ALL der DMP har beregnet absolutt prognosetap (APT) for aktuell pasientpopulasjon.

Ph+ ALL er en svært alvorlig og aggressiv blodkreftform. Den kjennetegnes av en genetisk mutasjon (BCR-ABL1-genet) og rammer oftest voksne, der økende alder er en risikofaktor for utvikling av Ph+ ALL. Med cellegift alene er prognosen svært dårlig, men moderne målrettet behandling har endret dette bildet og standard i dag er å gi tyrosinkinasehemmer (TKI) i kombinasjon med cellegift. I henhold til data fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter, er predikert 5-års relativ overlevelse for ALL-gruppen samlet (18-90 år) på 65,8 %. Prognosen for pasienter over 60 år er dårligere, selv med optimal behandling, og er for pasientgruppen 65-90 år på 42,0 %. Tilsvarende for aldersgruppen 18-44 år er på 81,6 % og for gruppen 45-64 år på 78,4 %.

Akutt leukemi debuterer gjerne med utvikling av symptomer over få dager til uker, av og til over noen måneder. Symptomene skyldes som oftest at beinmargen ikke fungerer optimalt (beinmargssvikt), ettersom umodne blodceller (blaster) fortrenger de vanlige blodcellene. Mangel på røde blodceller kan gi symptomer på anemi (f.eks. blekhet, slapphet/tretthet og økt behov for hvile, tung pust ved anstrengelse og hjertebank). Mangel på (funksjonelle) hvite blodceller kan gi infeksjoner, og pasienter med alvorlig mangel på hvite blodceller kan utvikle livstruende bakterielle infeksjoner som påvirker hele kroppen, noen ganger allerede før diagnosen er stilt. Mangel på blodplater kan gi økt blødningstendens (f.eks. punktvis hudblødninger [petekker], og av og til blåmerker). I tillegg har pasienten ofte vekttap, tilbakevendende feber og nattesvette. Ved klinisk undersøkelse av pasienter med ALL finner man ofte forstørrede lymfeknuter og forstørrelse av både milt og lever (2).

Med utgangspunkt i ovennevnte forhold, mener DMP at dette underbygger at Ph+ ALL er en alvorlig sykdom.

Budsjettvirkninger

DMP har gjort en forenklet beregning av budsjettkonsekvenser for to års behandling i denne metodevurderingen, som ikke inkluderer kostnader til bruk av imatinib etter to år.

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Iclusig (ponatinib) ved behandling av nydiagnostisert Ph+ ALL vil være om lag 4 millioner NOK årlig, fra det andre budsjettåret. Det er lagt til grunn at 11 pasienter vil behandles årlig fra det andre budsjettåret. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

De medisinske fagekspertene mener det totalt sett vil innebære en besparelse å innføre ponatinib. Ved å ta i bruk legemiddelet vil man på sikt kunne unngå allogen stamcelletransplantasjon hos en del av pasientene. Allogene SCT innebærer høy grad av morbiditet og også mortalitet, og er en svært kostbar behandling.

Usikkerhet

Dokumentasjonsgrunnlaget, både for utstedelse av markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen og for denne metodevurderingen, består i all hovedsak av den åpne, randomiserte, aktiv kontrollerte, fase III-studien PhALLCON. I PhALLCON-studien ble 245 pasienter randomisert (2:1) til enten ponatinib eller imatinib, begge med tillegg av kjemoterapi (med redusert intensitet) i induksjonsfasen, etterfulgt av monoterapi ponatinib eller imatinib for det resterende behandlingsforløpet i studien.

PhALLCON-studien er i seg selv egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, og har inkludert komparator som vurderes som relevant hos aktuell pasientpopulasjon. De medisinske fagekspertene er enige om at data i stor grad er overførbare til norsk pasientpopulasjon, selv om det er noe forskjell i type kjemoterapi som benyttes som bakgrunnsbehandling. Der det i studien ble benyttet et kjemoterapiregime med redusert intensitet, vil de fleste pasientene i norsk klinisk praksis hovedsakelig få et intensivt behandlingsregime i henhold til etablerte behandlingsprotokoller (e.g. hyper-CVAD). Unntaket vil være behandling av eldre pasienter (>65 år) hvor man benytter et redusert kjemoterapiregime gjennom den såkalte Eldreprotokollen. Medisinske fagekspertene opplyser samtidig om at det i praksis ofte vil kunne være behov for å redusere intensiteten av hyper-CVAD kjemoterapiregimet som følge av bivirkninger hos den enkelte pasient. De opplyser videre at det på sikt vil kunne bli aktuelt med endringer i anbefalingene i handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer dersom ponatinib blir tatt i bruk, dvs. overgang til bruk av kjemoterapiregimer med redusert intensitet.

Den aktuelle PhALLCON-studien er på nåværende tidspunkt ikke avsluttet (forventes avsluttet i juli 2027). Ytterligere langtids oppfølgingsdata vil kunne danne et bedre grunnlag for å estimere kostnadseffektiviteten av ponatinib i behandlingen av nylig diagnostisert Ph+ ALL, men dette forutsetter at produsenten av legemiddelet (Incyte) sender inn den nødvendige dokumentasjonen til en slik metodevurdering.

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at ponatinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk (3), og EU-kommisjonen har innvilget markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen som omtales i denne metodevurderingen (5).

Studien som i all hovedsak ligger til grunn for EMAs vurdering er PhALLCON-studien (også omtalt som Ponatinib-3001). Oversikt over studien er presentert i Tabell 1, med ytterligere detaljer i Appendiks 1. Hovedresultater fra en interimanalyse (datakutt 12.08.2022) er oppsummert under. Studien pågår fortsatt, men er lukket for videre inklusjon.

Tabell 1: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (9) (11)

PhALLCON	
Studie ID	NCT03589326
Design	Fase III, åpen, randomisert (2:1), aktiv kontrollert
Studielokasjon	Global, multisenterstudie
Populasjon	<p>Voksne pasienter (≥18 år) med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom/BCR-ABL1-positiv (Ph+) akutt myelogen leukemi (ALL), i hht. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines (2017). ECOG funksjonsstatus 0-2.</p> <p>Fravær av klinisk signifikant, ukontrollert eller aktiv kardio-/cerebro-/perifer vaskulær sykdom, eller tidligere eller aktiv venøs tromboembolisme (VTE). Ikke tidligere mottatt systemisk kreftbehandling (som f.eks. TKI) og/eller stråling, men én syklus induksjonskjemoterapi var likevel tillatt.</p> <p>Pasienter med tidligere eller nåværende diagnose med kronisk myelogen leukemi (KML) (kronisk fase, akselerert fase eller blastfase) ble ekskludert.</p> <p>Randomisering ble stratifisert etter alder (18-44, 45-59 og ≥60 år).</p> <p>N=245</p>
Intervensjon	<p>Ponatinib 30 mg peroralt én gang daglig (QD), redusert til 15 mg når/hvis MRD-negativ komplett respons (dvs. ≤0,01 % BCR-ABL1 og komplett respons ≥4 uker) ved avslutning av induksjonsfasen (syklus 3) eller senere, og med doseøkning tilbake til 30 mg dersom MRD-negativitet går tapt.</p> <p>I kombinasjon med kjemoterapi* (redusert intensitet) i induksjonsfasen (syklus 1-3), konsolideringsfasen (syklus 4-9) og vedlikeholdsfasen (syklus 10-20). Sykluslengde: 28 dager. Se appendiks 1 for detaljer.</p> <p>Etter avslutning av vedlikeholdsfasen (syklus 20) fortsetter pasientene behandling med ponatinib monoterapi.</p> <p>Behandling i studien gis inntil tap av effekt/sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, eller går videre til behandling med HSCT eller annen behandling.</p> <p>N=164, hvorav n=154 analysert (ITT-populasjon)</p>
Komparator	<p>Imatinib 600 mg peroralt én gang daglig (QD).</p> <p>I kombinasjon med kjemoterapi* (redusert intensitet) i induksjonsfasen (syklus 1-3), konsolideringsfasen (syklus 4-9) og vedlikeholdsfasen (syklus 10-20). Sykluslengde: 28 dager. Se appendiks 1 for detaljer.</p> <p>Etter avslutning av vedlikeholdsfasen (syklus 20) fortsetter pasientene behandling med imatinib monoterapi.</p>

	Behandling i studien gis inntil tap av effekt, uakseptabel toksisitet, eller går videre til behandling med HSCT eller annen behandling. N=81, hvorav n=78 analysert (ITT-populasjon)
Primært endepunkt	Andel pasienter med MRD-negativ komplett respons (CR) ved avslutning av induksjonsfasen/syklus 3 (dvs. etter ca. 3 mnd. behandling). Definert som $\leq 0,01$ % BCR-ABL1 og komplett respons opprettholdt over minst 4 uker.
Viktige sekundære endepunkter	En rekke sekundære endepunkter, bl.a.: <ul style="list-style-type: none"> - Hendelsesfri overlevelse (EFS) - Andel pasienter med ulike varianter av respons (f.eks. CR med ufullstendig hematologisk restitusjon [CRi], molekylær respons [MR]) ved ulike tidspunkter - Andel pasienter som ikke oppnår CR/CRi etter induksjonsfasen (PIF; primary induction failure) - Total responsrate (ORR) - Varighet av responser (ulike varianter) - Tid til behandlingssvikt - Totaloverlevelse (OS), med eller uten HSCT - Progresjonsfri overlevelse (PFS) - Sikkerhet/bivirkninger
Observasjonstid	Opptil om lag 6 år
Datakutt	Interimsanalyse: 12.08.2022 Studien forventes avsluttet juli 2027.

* Kjemoterapi består av: vinkristin og deksametason (induksjonsfase), cytarabin og metotreksat (konsolideringsfase), samt vinkristin og prednison (vedlikeholdsfase). HSCT: hematopoietisk stamcelletransplantasjon; MRD: minimal restsykdom

1.2 Resultater

1.2.1 Effekt

Studien inkluderte totalt 245 pasienter (133 kvinner og 112 menn), som ble randomisert (2:1) til behandling med enten ponatinib (n=164) eller imatinib (n=81), med tillegg av kjemoterapi (reduisert intensitet) i begge behandlingsarmer. Medianalder blant pasientene var 54 år (spredning: 19-82 år), og om lag 37 % av pasientene var ≥ 60 år. De fleste pasientene hadde ECOG funksjonsstatus 0 (43 %; 105/245 pasienter) eller 1 (52 %; 128/245 pasienter) ved inklusjon i studien (3, 9). Ytterligere pasientkarakteristika er presentert i Tabell 7 i Appendiks 1.

Ved tidspunkt for interimsanalysen (datakutt 12.08.2022), var median oppfølgingstid i studien 20,1 måneder (spredning: 17,8-23,1). En større andel av pasientene fikk fortsatt studiebehandling i ponatinib-armen (41,5 %; 68/164 pasienter) sammenliknet med imatinib-armen (12,3 %; 10/81 pasienter). Den vanligste årsaken til seponering av studiebehandling i begge behandlingsarmer var hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) (50/164 pasienter [30,5 %] i ponatinib-armen og 30/81 pasienter [37,0 %] i imatinib-armen), mens andelen pasienter som seponerte behandlingen som følge av mangelfull effekt var lavere i ponatinib-armen (7,3 %; 12/164 pasienter) sammenliknet med imatinib-armen (25,9 %; 21/81 pasienter). Det var ingen forskjell mellom behandlingsarmene i andelen pasienter som seponerte behandlingen som følge av uønskede medisinske hendelser (AE), henholdsvis 12,2 % (20/164 pasienter) i ponatinib-armen og 12,3 % (10/81 pasienter) i imatinib-armen (3, 9).

MRD-negativ komplett responsrate ved avslutning av induksjonsfasen (primært effektendepunkt) var statistisk signifikant høyere i ponatinib-armen (34,4 %) sammenliknet med imatinib-armen (16,7 %) (relativ risiko: 2,06 [95 % KI: 1,19-3,56]; risikoforskjell: 0,18 [95 % KI: 0,06-0,29]; $p=0,0021$). Denne forskjellen til fordel for ponatinib ble observert for alle subgrupper som ble analysert for MRD-negativ komplett respons, herunder pasienter ≥ 60 år (40,0 % vs. 10,3 %; relativ risiko: 3,87; risikoforskjell: 0,30 [95 % KI: 0,13-0,46]; $p < 0,001$). Median varighet av MRD-negativ komplett respons ble ikke nådd i ponatinib-armen (95 % KI: 16,6 – NE), mens den var 18,0 måneder (95 % KI: 8,4-27,8) i imatinib-armen (3, 9). Se Tabell 2 for ytterligere detaljer. Merk at det er pasienter med p190/p210 varianter (isoformer) av BCR-ABL1 onkoproteinet fra ITT-populasjonen som danner grunnlaget for disse effektanalysene ($n=232$).

Tabell 2: Effekteresultater knyttet til MRD-negativ komplett respons ved avslutning av induksjonsfasen (syklus 3) i PhALLCON-studien (9)

Outcomes	Ponatinib (n = 154)	Imatinib (n = 78)	Risk difference (95% CI)	Relative risk (95% CI)	P value
Primary end point: MRD-negative complete remission at end of induction, No. (%) ^b	53 (34.4)	13 (16.7)	0.18 (0.06-0.29)	2.06 (1.19-3.56) ^c	.002 ^c
MRD negativity (MR4) at end of induction, No. (%)	61 (43.0) ^d	15 (22.1) ^d	0.21 (0.08-0.34)	1.94 (1.19-3.17) ^c	.002 ^c
Duration of MRD-negative complete remission	n = 53	n = 13			
Loss-of-response events, No. (%)	9 (17.0)	6 (46.2)			
Duration, median (95% CI), mo	NE (16.6-NE)	18.0 (8.4-27.8)	NA	NA	

Abbreviations: MRD, minimal residual disease; NA, not available; NE, not estimable.

^a Outcomes were evaluated in the population of patients in the intention-to-treat population with p190/p210 dominant isoforms confirmed by the central laboratory.

^b The composite primary end point required central laboratory-reported MRD negativity (defined as $\leq 0.01\%$ BCR::ABL1^{IS} [MR4]) and investigator-reported complete remission (bone marrow blast response with hematologic recovery

as measured by absolute neutrophil and platelet counts) for ≥ 4 weeks at the end of induction.

^c Adjusted relative risks, 95% CIs, and P values were calculated based on a Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 test, with stratification according to randomization strata (ages 18 to <45 years, ≥ 45 to <60 years, and ≥ 60 years).

^d Among patients with evaluable samples at end of trial cycle 3 (n = 142 for ponatinib and n = 68 for imatinib).

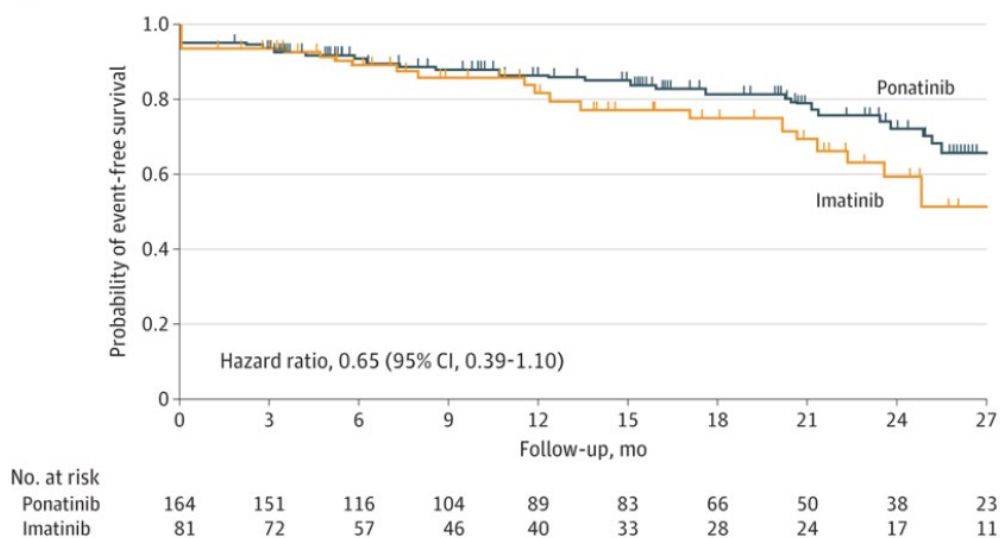
Blant pasientene som seponerte studiebehandlingen, var andelen pasienter som mottok etterfølgende kreftbehandling lavere i ponatinib-armen (35 %; 57/163 pasienter) sammenliknet med imatinib-armen (57 %; 46/81 pasienter). Mediantid fra randomisering og til pasientene fikk etterfølgende anti-neoplastisk behandling var også lengre for pasienter i ponatinib-armen sammenliknet med imatinib-armen, henholdsvis 32,4 måneder (95 % KI: 20,32-NE) vs. 11,0 måneder (95 % KI: 7,32-14,57), en forskjell på nesten 22 måneder. Blant pasientene i ponatinib-armen, var det 29 % (48/163 pasienter) som fikk TKI eller immunterapi som etterfølgende behandling, mens den tilsvarende andelen var 46 % (37/81 pasienter) i imatinib-armen. Også en lavere andel av pasientene i ponatinib-armen mottok behandling med HSCT sammenliknet med imatinib-armen, henholdsvis 34 % (56/164 pasienter) vs. 48 % (39/81 pasienter) ($p=0,03$). Mediantid til HSCT var ikke nådd i ponatinib-armen, mens den var 11,6 måneder (95 % KI: 8,61-24,79) i imatinib-armen (3, 9).

Ved tidspunkt for interimanalysen, var ikke antall prespesifiserte hendelser nådd for statistiske analyser av endepunkter for overlevelse. Median EFS var ikke nådd i ponatinib-armen (ikke estimerbar [NE]; 95 % KI: NE – NE), mens den var 29 måneder (95 % KI: 22,29 – NE) i imatinib-armen (hasardratio: 0,65; 95 % KI: 0,39-1,10). Denne forskjellen i EFS var ikke statistisk signifikant, men viser en positiv trend til fordel for ponatinib. Median oppfølgingstid for EFS var 17,3 måneder (95 % KI: 15,39-20,57) i ponatinib-armen og 15,9 måneder (95 % KI: 10,82-22,21) i imatinib-armen. Kaplan-Meier-estimerer for EFS ved 24 måneder er også høyere for ponatinib-armen (71,6 %; 95 % KI: 60,9-79,8; $n=38$) enn for imatinib-armen (59,8 %; 95 % KI: 43,1-73,1; $n=17$). En post-hoc-analyse viste at median PFS var 12 måneder lengre i ponatinib-armen (20,0 måneder; 95 % KI: 11,79 – NE) sammenliknet med imatinib-armen (7,9 måneder; 95 % KI: 6,21-12,39) (hasardratio: 0,58; 95 % KI: 0,41-0,83). Median oppfølgingstid for PFS var 20,7 måneder (95 % KI:

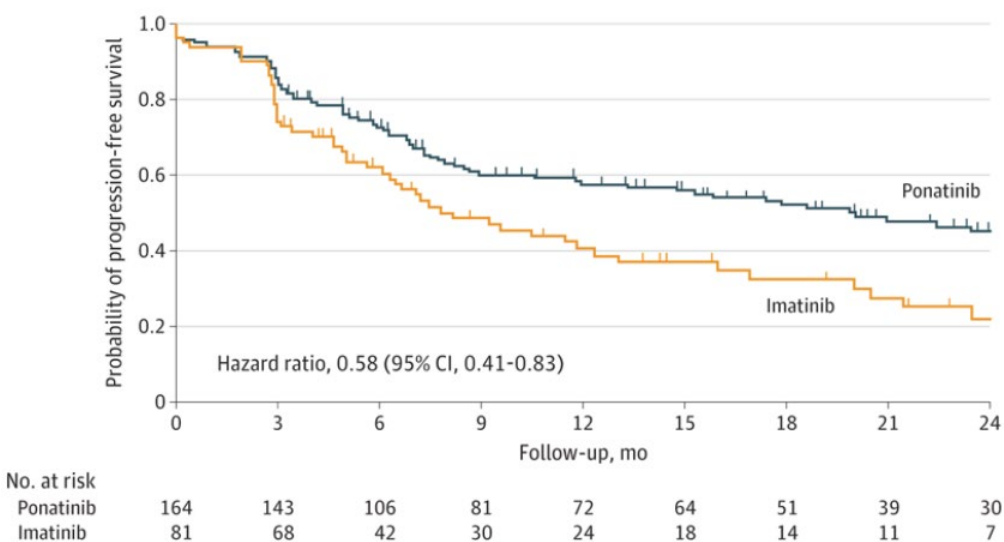
17,32-24,29) i ponatinib-armen og 19,2 måneder (95 % KI: 14,32-30,54) i imatinib-armen. Analysene av OS var umodne ved analysetidspunktet, med kun 21 hendelser (12,8 %) i ponatinib-armen og 13 hendelser (16,0 %) i imatinib-armen. Analysene viste at median OS ikke var nådd i noen av behandlingsarmene, og trenden til fordel for ponatinib var ikke statistisk signifikant (hasardratio: 0,76; 95 % KI: 0,38-1,52). Median oppfølgingstid for OS var 20,4 måneder (95 % KI: 18,39-23,93) i ponatinib-armen og 18,1 måneder (95 % KI: 13,86-24,25) i imatinib-armen. Det ble ikke kontrollert/justert for type I feil i analysene av OS, noe som er en svakhet (3, 9).

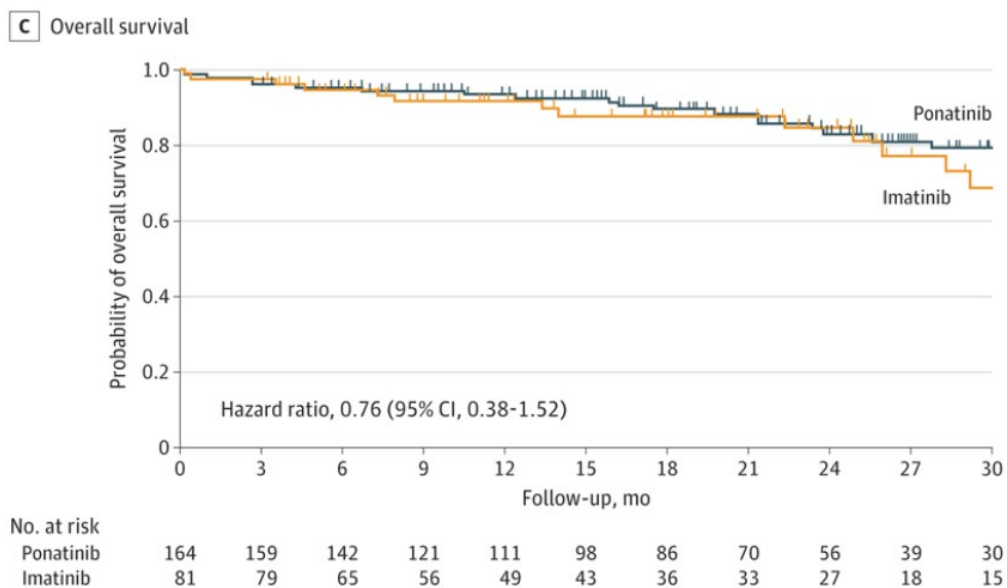
Figur 1 viser Kaplan-Meier-kurver for ulike endepunkter for overlevelse (EFS, PFS og OS).

A Event-free survival



B Progression-free survival





Figur 1: Kaplan-Meier-analyser av hendelsesfri overlevelse (EFS) (figur A), progresjonsfri overlevelse (PFS) (figur B) og totaloverlevelse (OS) (figur C) i PhALLCON-studien (datakutt 12.08.2022) (9)

1.2.2 Sikkerhet

Det foreligger publiserte sikkerhetsdata fra PhALLCON-studien (datakutt 12.08.2022) (9). Ved dette tidspunktet var median behandlingsvarighet (eksponeringstid) i ponatinib-armen 7,3 måneder, mens den var 5,1 måneder i imatinib-armen (3).

En stor andel av pasientene opplevde behandlingsassosierte uønskede medisinske hendelser (TEAE; «*treatment-emergent adverse events*») i forbindelse med studien, og en stor andel av disse var av alvorlighetsgrad ≥ 3 (90,2 % i ponatinib-armen og 92,6 % i imatinib-armen). Videre ble en stor andel av disse hendelsene vurdert som behandlingsrelaterte («*treatment-related adverse events*», TRAE) (86,5 % i ponatinib-armen og 82,7 % i imatinib-armen), hvorav 65,6 % i ponatinib-armen og 60,5 % i imatinib-armen var av alvorlighetsgrad ≥ 3 . Se Tabell 3 for ytterligere opplysninger.

Blant de vanligst forekommende hematologiske TEAE med alvorlighetsgrad 3-4 var redusert platetall (ponatinib: 63,2 % og imatinib: 58,0 %), redusert antall hvite blodceller (ponatinib: 53,4 % og imatinib: 49,4 %), redusert antall nøytrofile (ponatinib: 49,1 % og imatinib: 45,7 %) og redusert antall lymfocytter (ponatinib: 38,0 % og imatinib: 46,9 %). Febril nøytropeni (alvorlighetsgrad 3-4) forekom hos 23,3 % av pasientene i ponatinib-armen og hos 18,5 % av pasientene i imatinib-armen.

Blant de vanligst forekommende ikke-hematologiske TEAE med alvorlighetsgrad 3-4 var økt alaninaminotransferase (ALAT) (ponatinib: 19,0 % og imatinib: 8,6 %), hypertensjon (ponatinib: 12,3 % og imatinib: 6,2 %), økt lipase (ponatinib: 12,9 % og imatinib: 18,5 %) og hypokalemi (ponatinib: 6,1 % og imatinib: 18,5 %). Se Tabell 4 for ytterligere opplysninger.

Dosereduksjoner som følge av TEAE forekom med tilsvarende frekvens i ponatinib- og imatinib-armen (hhv. 20,2 % og 22,2 %), mens doseringsavbrudd forekom hyppigere i ponatinib-armen (hhv. 68,1 % vs. 39,5 %). Seponering av behandlingen som følge av TEAE forekom imidlertid med tilsvarende frekvens mellom de to behandlingsarmene (hhv. 10,4 % og 8,6 %).

Dødsfall som følge av TEAE forekom hos 4,9 % av pasientene i begge behandlingsarmer (8 pasienter i ponatinib-armen og 4 pasienter i imatinib-armen). Ett dødsfall i imatinib-armen ble vurdert å være behandlingsrelatert (plutselig død; nedsatt bevissthet), de andre dødsfallene var forårsaket av

infeksjoner eller respiratoriske komplikasjoner som ble vurdert å ikke være relatert til selve behandlingen.

Tabell 3: Uønskede medisinske hendelser («adverse events») i PhALLCON-studien (datakutt 12.08.2022) (9)

Adverse events	No. (%)			
	Ponatinib (n = 163)		Imatinib (n = 81)	
Treatment-emergent adverse events^a				
Any	162 (99.4)		80 (98.8)	
Serious	97 (59.5)		45 (55.6)	
Grade 3-4	139 (85.3)		71 (87.7)	
Grade 5	8 (4.9)		4 (4.9)	
Treatment-related adverse events^a				
Any	141 (86.5)		67 (82.7)	
Serious	34 (20.9)		16 (19.8)	
Grade 3-4	107 (65.6)		48 (59.3)	
Grade 5	0		1 (1.2)	
Adverse events of special interest				
Adjudicated arterial occlusive events^b				
Any	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Cardiovascular events	4 (2.5)	2 (1.2)	1 (1.2)	0
Cerebrovascular events	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
Peripheral vascular events	1 (0.6)	0	1 (1.2)	0
	1 (0.6)	0	0	0
Adjudicated venous thromboembolic events^b				
Any	19 (11.7)	6 (3.7)	10 (12.3)	1 (1.2)
Peripherally inserted central catheter line or central venous catheter related	8 (4.9)	NA	6 (7.4)	NA
Deep vein thrombosis	13 (8.0)	5 (3.1)	9 (11.1)	0
Superficial vein thrombosis	5 (3.1)	0	0	0
Pulmonary embolism	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.2)

Abbreviation: NA, not available.

^a Higher grades indicate more serious adverse events. The sum of values for the serious and grade 3, 4, or 5 adverse event categories does not sum to the value in the "any" category because individual patients could have had events in multiple categories.

^b Arterial occlusive events and venous thromboembolic events were reviewed based on an adjudication charter written before the start of the study by an

independent cardiovascular end point adjudication committee comprising experts with experience and training appropriate for reviews of the cardiovascular end points. The committee adjudicated all arterial occlusive and venous thromboembolic events reported by the study sites (ie, initial diagnoses, laboratory values, results of procedures, and hospital discharge summaries).

Tabell 4: Forekomst av behandlingsassosierte uønskede medisinske hendelser («*treatment-emergent adverse events*»; TEAE) i PhALLCON-studien (datakutt 12.08.2022) (9)

Event, No. (%)	Ponatinib group (n = 163)		Imatinib group (n = 81)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Any ^a	162 (99)	147 (90)	80 (99)	75 (93)
Hematologic				
Anemia ^b	118 (72)	50 (31)	54 (67)	29 (36)
Platelet count decreased ^b	111 (68)	103 (63)	56 (69)	47 (58)
White blood cell count decreased ^b	111 (68)	87 (53)	52 (64)	40 (49)
Neutrophil count decreased ^b	98 (60)	80 (49)	43 (53)	37 (46)
Lymphocyte count decreased ^b	93 (57)	62 (38)	47 (58)	38 (47)
Febrile neutropenia	41 (25)	38 (23)	17 (21)	15 (19)
Nonhematologic				
Headache	70 (43)	3 (2)	35 (43)	1 (1)
Alanine aminotransferase increased	68 (42)	31 (19)	27 (33)	7 (9)
Constipation	62 (38)	1 (1)	17 (21)	1 (1)
Pyrexia	61 (37)	4 (2)	21 (26)	2 (2)
Nausea	57 (35)	5 (3)	41 (51)	6 (7)
Hypertension	52 (32)	20 (12)	11 (14)	5 (6)
Peripheral neuropathy	51 (31)	1 (1)	19 (23)	1 (1)
Lipase increased	44 (27)	21 (13)	29 (36)	15 (19)
Fatigue	43 (26)	3 (2)	18 (22)	1 (1)
Hypokalemia	40 (25)	10 (6)	31 (38)	15 (19)
Vomiting	36 (22)	2 (1)	31 (38)	2 (2)
Diarrhea	28 (17)	0	27 (33)	2 (2)
Peripheral edema	17 (10)	0	26 (32)	1 (1)

^aAdverse events that occurred in $\geq 25\%$ of patients in either treatment group are shown.

^bBased on laboratory values.

Det ble ikke identifisert noen nye sikkerhetssignaler relatert til behandlingen med ponatinib i aktuell pasientpopulasjon i PhALLCON-studien. Informasjonen i gjeldende preparatomtale for Iclusig (ponatinib) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til ponatinib (5). Bivirkningsfrekvenser for ponatinib i kombinasjon med kjemoterapi er basert på 163 nylig diagnostiserte Ph+ ALL-pasienter eksponert for ponatinib i kombinasjon med kjemoterapi med redusert-intensitet etterfulgt av fortsatt behandling med ponatinib som monoterapi i PhALLCON-studien.

Av preparatomtalen framkommer at hos Ph+ ALL-pasienter som ble behandlet med ponatinib i kombinasjon med kjemoterapi med redusert intensitet, var sikkerhetsprofilen i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen som er observert for ponatinib monoterapi med hensyn til type hendelser. Det opplyses at hendelser med beinmargssuppresjon ble rapportert hos 83 % av pasientene som ble behandlet med ponatinib i PhALLCON-studien. De hyppigst rapporterte bivirkningene var trombocytopeni (47 %), nøytropeni (44 %) og anemi (44 %). Hendelser med hepatotoksisitet forekom hos 64 % av pasientene. Totalt ble det observert en høyere forekomst av beinmargssuppresjon forbundet med kjemoterapi (febril nøytropeni, feber, pneumoni og sepsis), samt perifer sensorisk neuropati og stomatitt enn ved bruk av ponatinib alene.

Følgende bivirkninger er oppført som svært vanlige (forekomst $\geq 1/10$) i preparatomtalen for den aktuelle pasientpopulasjonen:

- Sykdommer i blod og lymfatiske organer: trombocytopeni, anemi, nøytropeni, febril nøytropeni, leukopeni, leukocytose.
- Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: hypokalemi, hyperglykemi, hypokalsemi, hypofosfatemi, hyperurikemi.
- Psykiatriske lidelser: insomni.
- Nevrologiske sykdommer: hodepine, perifer neuropati, parestesi, perifer sensorisk neuropati og svimmelhet.
- Karsykdommer: hypertensjon.
- Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: hoste.
- Gastrointestinale sykdommer: forstoppelse, kvalme, oppkast, stomatitt, diaré, abdominal-smerte, øvre abdominalsmerter.

- Hud- og underhudssykdommer: utslett, tørr hud.
- Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: rygg smerter, smerter i ekstremitet, artralgi, myalgi.
- Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: pyreksi, fatigue, asteni, perifert ødem.
- Undersøkelser: økt ALAT, økt lipase, økt ASAT, økt GGT, økt laktatdehydrogenase i blodet, økt amylase.

For ytterligere informasjon knyttet til sikkerheten ved bruk av ponatinib vises det til preparatomtalen til Iclusig (5).

Avslutningsvis kan det være verdt å merke seg at den godkjente indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen er begrenset til å gjelde for ponatinib i kombinasjon med kjemoterapi med redusert intensitet. I utredningsrapporten fra EMA (EPAR) er dette begrunnet i at det er svært begrenset med sikkerhetsdata knyttet til bruken av ponatinib i kombinasjon med et intensivt kjemoterapiregime (hyper-CVAD), og sikkerhet og tolerabilitet av et slikt behandlingsregime er derfor utilstrekkelig undersøkt (3).

2. Økonomi

2.1 Legemiddelkostnader

Tabell 5: Prisinformasjon

Preparat (virkestoff)	Legemiddelform	Styrke	Antall/mengde	Maksimal AUP inkludert mva. (NOK)
Iclusig (ponatinib)	Tabletter	15 mg	30 stk	36 469,10
		30 mg	30 stk	70 509,00
Imatinib (ulike leverandører)	Tabletter	100 mg	60 stk	3 479,30
		400 mg	30 stk	9 168,80

DMP har gjort en forenklet beregning av legemiddelkostnader per pasient for behandling med Iclusig (ponatinib). Beregningen er basert på dosering som angitt i preparatomtalen til Iclusig, men uten eventuelle individuelle dosejusteringer (5). Det er ikke tatt hensyn til kostnader knyttet til behandling med kjemoterapi, som danner standard bakgrunnsbehandling for pasientene.

Anbefalt startdose er 30 mg ponatinib én gang daglig i kombinasjon med kjemoterapi, med en dosereduksjon til 15 mg én gang daglig ved oppnåelse av MRD-negativ komplett respons ($\leq 0,01$ % BCR-ABL1) ved avslutning av induksjonsbehandling (dvs. etter 3 behandlingssykluser á 28 dager [4 uker]). Pasienter med tap av MRD-negativitet kan trappe opp dosen med ponatinib til tidligere tolererte dosering på opptil 30 mg én gang daglig, men dette er det ikke tatt hensyn til i beregningene. Ifølge tilbakemelding fra medisinske fageksperter er dette kun aktuelt for noen få (eldre) pasienter uten andre behandlingsmuligheter, og for de aller fleste pasientene vil en slik hendelse indikere at man bør eskalere behandlingen til enten allogene stamcelletransplantasjon eller CAR T-celle behandling. Etter fullført behandling med ponatinib i kombinasjon med kjemoterapi (induksjons-, konsoliderings- og vedlikeholdsfasen), fortsettes behandlingen med ponatinib som monoterapi inntil tap av respons på opptrappet dose eller uakseptabel toksisitet. Det foreligger separate legemiddelpakninger beregnet på de aktuelle doseringene (15 mg eller 30 mg). Det legges til grunn én pakke Iclusig 30 mg per behandlingssyklus (á 28 dager; 4 uker) i induksjonsfasen (totalt 3 sykluser), mens det for den resterende behandlingstiden vil benyttes pakninger med Iclusig 15 mg.

I henhold til publiserte data, var median behandlingsvarighet (eksponeringstid) i ponatinib-armen 7,3 måneder, mens den var 5,1 måneder i imatinib-armen (datakutt 12.08.2022) (3). Ut over dette er det ikke kjent hvor lenge pasientene vil stå på behandling med ponatinib (Iclusig). Det faktiske forbruket vil kunne variere fra pasient til pasient, og kan være høyere enn det som er skissert i Tabell 6, dersom pasienten må trappe opp dosen underveis i behandlingen eller det tar lengre tid før pasienten oppnår MRD-negativ komplett respons (utover induksjonsbehandling). Det kan også være lavere enn det som er skissert for pasienter som av ulike årsaker seponerer behandlingen på et tidligere tidspunkt.

Tilsvarende er det gjort en forenklet beregning av legemiddelkostnader per pasient for behandling med imatinib, som er komparator i denne metodevurderingen. Anbefalt dose til voksne pasienter med Ph+ ALL, i henhold til preparatomtalen, er 600 mg imatinib daglig i kombinasjon med kjemoterapi i induksjons-, konsoliderings- og vedlikeholdsfasene for kjemoterapi (12). Tilsvarende som for intervensjonen, er det ikke tatt hensyn til kostnader knyttet til behandling med kjemoterapi, som også ved bruk av imatinib danner standard bakgrunnsbehandling for pasientene. Dosejustering (reduksjon til 400 mg imatinib) kan være aktuelt ved bivirkninger, men dette er det ikke tatt hensyn til i beregningene. Det faktiske forbruket vil kunne variere fra pasient til pasient, og kan være lavere enn det som er skissert i Tabell 6, dersom dosen må trappes ned underveis i behandlingen.

Legemiddelkostnader per pasient framgår av Tabell 6. Beregningene inkluderer svinn.

Tabell 6: Legemiddelkostnader per pasient ved behandling med Iclusig (ponatinib) og imatinib.

Preparat (virkestoff)	Dosering	Kostnader, maksimal AUP inkludert mva. (NOK)	Samlet årskostnad (År 1), maksimal AUP inkludert mva. (NOK)	Årskostnad (År 2), maksimal AUP inkludert mva. (NOK)
Iclusig (ponatinib), tabletter	30 mg daglig (induksjonsfasen; 3 sykluser)	211 527,00	576 218,00	474 098,30 (13 x 36 469,10)
	15 mg daglig (resterende del av behandlingsåret; 10 sykluser)	364 691,00		
Imatinib (ulike leverandører), tabletter	600 mg daglig (1x 400 mg + 2x 100 mg; 13 sykluser)	164 425,30	164 425,30	164 425,30

Legemiddelkostnaden per pasient for første års behandling med Iclusig (ponatinib) er beregnet til om lag 576 200 NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dette tilsvarer en gjennomsnittlig månedskostnad på om lag 48 000 NOK per pasient, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Legemiddelkostnaden per pasient for andre års behandling med Iclusig er beregnet til om lag 474 100 NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. (forutsetter at dosen holdes stabil og at det ikke blir aktuelt med opptrapping til 30 mg ponatinib). Dette tilsvarer en månedskostnad på om lag 39 500 NOK per pasient, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Til sammenlikning er legemiddelkostnaden per pasient per år ved behandling med imatinib beregnet til om lag 164 400 NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dette tilsvarer en månedskostnad på om lag 13 700 NOK per pasient, basert på maksimal AUP inkludert mva.

I henhold til innspill fra medisinske fagekspertene, samt anbefalinger i nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, skal behandlingen med ponatinib gis over to år (etter diagnose), deretter overgang til bruk av imatinib på varig basis etter to år. Etter to års behandling blir dermed behandlingen lik for de to alternativene (oppstart med ponatinib eller oppstart med imatinib). Den totale behandlingsvarigheten for den enkelte pasient er usikker. DMP har på bakgrunn av nevnte forhold valgt å belyse legemiddelkostnadene for et behandlingsløp på opptil to år for de to alternativene Iclusig (ponatinib) og imatinib.

Den totale legemiddelkostnaden for et behandlingsløp med Iclusig (ponatinib) over to år er beregnet til i underkant av 1,1 millioner NOK per pasient, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Til sammenlikning er den totale legemiddelkostnaden for et behandlingsløp med imatinib over 2 år beregnet til om lag 330 000 NOK per pasient, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Dette gir en merkostnad på om lag 720 000 NOK per pasient for behandling med Iclusig (etterfulgt av imatinib) sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med imatinib, med en samlet behandlingsslengde på 2 år.

Det foreligger en forhandlet (konfidensiell), rabattert pris på imatinib.

En oppsummering av legemiddelkostnader ved bruk av Iclusig (ponatinib) og imatinib basert på konfidensielle priser vil framkomme i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

2.2 Budsjettkonsekvenser

DMP har gjort en forenklet beregning av budsjettkonsekvenser for to års behandling i denne metodevurderingen, som ikke inkluderer kostnader til bruk av imatinib etter to år.

Dersom Iclusig blir innført i norsk klinisk praksis er det antatt at Iclusig innledningsvis vil få en markedsandel på 100 %, ettersom legemiddelet forventes å fortrenge behandling med imatinib de første to årene med behandling etter diagnose. Deretter vil imatinib bli gitt som vedlikeholdsbehandling på varig basis. Dette er basert på innspill fra medisinske fageksperter, og gjenspeiler seg også i anbefalingene i det nasjonale handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (1).

Antall pasienter aktuelle for metoden er noe usikkert. Basert på innspill fra medisinske fageksperter, har DMP lagt til grunn følgende antakelser:

- opptil 6 nye pasienter årlig vil kunne få behandling med Iclusig under den aktuelle indikasjonen for denne metodevurderingen (i kombinasjon med kjemoterapi hos voksne pasienter med nylig diagnostisert Ph+ ALL).
- Behandling med Iclusig vil kun bli gitt i to år, deretter vil imatinib bli gitt for de resterende år.
- Det er antatt at 20 % av pasientene ikke kontinuerer TKI-behandling (Iclusig eller imatinib) hvert år.

Antall pasienter årlig de første fem årene etter en eventuell innføring som DMP har lagt til grunn i budsjettberegningene er vist i Tabell 7.

Tabell 7: Antall pasienter årlig de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Iclusig, dersom Iclusig blir innført	6	11	11	11	11
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med imatinib, dersom Iclusig IKKE blir innført	6	11	11	11	11

Budsjettberegningene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift (maksimal AUP). DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 7, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 6 (opp til to års behandling). De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 8.

Tabell 8: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Iclusig til behandling av Ph+ ALL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)

	År 1	År 2
Iclusig blir innført	3 457 308	5 827 800
Iclusig blir ikke innført	986 552	1 808 678
Budsjettvirkning av anbefaling	2 470 756	4 019 121

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

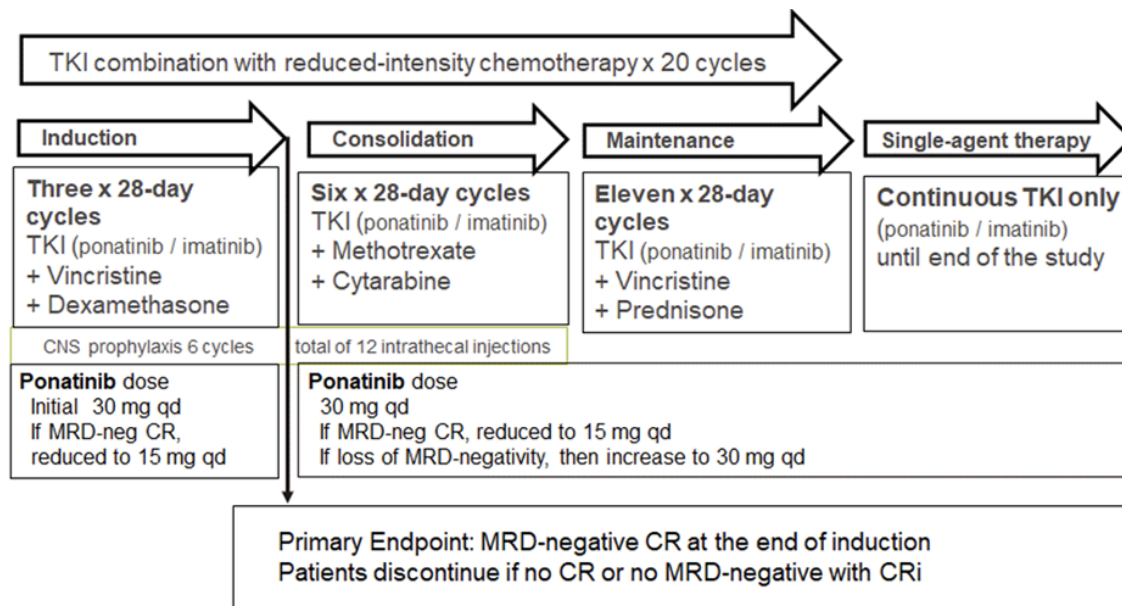
De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 4 millioner NOK i budsjettåret med høyest estimert budsjettvirkning (år 2), basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2026 05.03.2026.
2. Institutt for kreftgenetikk og informatikk (Kreftlex). Leukemi (blodkreft) 2026 [Available from: <https://kreftlex.no/no/Leukemi>].
3. European Medicines Agency. Assessment report: Iclusig (ponatinib) - Procedure No. EMA/VR/0000263550. 2026 29.01.2026.
4. Folkehelseinstituttet (Kreftregisteret). Årsrapport 2025 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. 2026.
5. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale: Iclusig (ponatinib) 2026 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_no.pdf].
6. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024;143(19):1903-30.
7. Larson RA. Induction therapy for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults: UpToDate; [updated 13.08.2024. Available from: 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].
8. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale: Dasatinib Teva 2026 [Available from: <https://produktinformasjon.legemiddelsok.no/preparatomtaler/17-11941.pdf>].
9. Jabbour E, Kantarjian HM, Aldoss I, Montesinos P, Leonard JT, Gómez-Almaguer D, et al. Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024;331(21):1814-23.
10. Kantarjian H, Short NJ, Jain N, Sasaki K, Huang X, Haddad FG, et al. Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-months follow-up results. *Am J Hematol*. 2023;98(3):493-501.
11. National Library of Medicine (ClinicalTrials.gov). A Study of Ponatinib Versus Imatinib in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia [updated 26.11.2025. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03589326?term=NCT03589326&rank=1>].
12. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale: Glivec (imatinib) 2026 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/glivec-epar-product-information_no.pdf].

Appendiks 1

Figur 3 viser en skjematisk oversikt over PhALLCON-studien (3), og tilhørende behandlingsregimer i de ulike fasene er vist i Tabell 9 (5). Demografi og sykdomskarakteristika for pasientene i PhALLCON-studien framkommer av Tabell 10 (5).



Figur 2: Skjematisk oversikt over PhALLCON-studien (3).

Tabell 9: Oversikt over (bakgrunns) kjemoterapiregimer i de ulike fasene i PhALLCON-studien (5)

Behandlingsfaser	Behandlingsregimer
Induksjon (tre 28-dagers sykluser)	Vinkristin: 1,4 mg/m ² (maksimum 2 mg) i.v., dag 1 og 14. Deksametason: 40 mg (alder <60 år) eller 20 mg (alder ≥60 år), peroralt, dag 1-4 og dag 11-14.
Konsolidering (seks 28-dagers sykluser) (vekselvis metotreksat og cytarabin)	Metotreksat: 1000 mg/m ² i.v. (alder <60 år) eller 250 mg/m ² i.v. (alder ≥60 år), dag 1, 24-timers infusjon, studiesyklus 4, 6 og 8. Folinsyre som redningsbehandling. Cytarabin: 1000 mg/m ² i.v. (alder <60 år) eller 250 mg/m ² i.v. (alder ≥60 år) hver 12. time, 2-timers infusjon, dag 1, 3 og 5, studiesyklus 5, 7 og 9.
Vedlikehold (elleve 28-dagers sykluser)	Vinkristin: 1,4 mg/m ² (maksimum 2 mg) i.v. over 1 minutt, dag 1 i hver syklus (1 injeksjon/måned) Prednison: Pasienter: 200 mg/dag (<60 år) eller 100 mg/dag (alder 60-69 år) eller 50 mg/dag (alder ≥70 år), peroralt, dag 1-5.

Tabell 10: Demografi og sykdomskarakteristika for PhALLCON-studien (5)

Pasientens karakteristika ved registrering	Iclusig 30 mg → 15 mg med kjemoterapi (N = 164)	Imatinib 600 mg med kjemoterapi (N = 81)
Alder (år)		
Median, år (område)	54 (19 til 82)	52 (19 til 75)
Alderskategori^(a), n (%)		
18 til <45 år	58 (35 %)	29 (36 %)
45 til <60 år	45 (27 %)	22 (27 %)
≥60 år	61 (37 %)	30 (37 %)
Kjønn, n (%)		
Kvinne	90 (55 %)	43 (53 %)
Rase, n (%)		
Hvit	104 (63 %)	62 (77 %)
Ikke rapportert	28 (17 %)	2 (3 %)
Asiatisk	20 (12 %)	11 (14 %)
Svart eller afroamerikaner	9 (5 %)	4 (5 %)
ECOG funksjonsstatus, n (%)		
0	72 (44 %)	33 (41 %)
1	85 (52 %)	43 (53 %)
2	7 (4 %)	5 (6 %)
Sykdomshistorikk		
Tilstedeværelse av BCR-ABL1-dominante varianter av p190 eller p210, n (%)	154 (94 %)	78 (96 %)
Uten ekstramedullær sykdom, n (%)	154 (94 %)	78 (96 %)
Median, antall hvite blodceller ^(b) (område)	4,37 (0,4 til 197)	3,21 (0,2 til 81)
Median, leukemiblastar i beinmarg (%)	80 %	75 %
Komorbiditeter, n (%)		
Hypertensjon	58 (35 %)	30 (37 %)
Diabetes	39 (24 %)	24 (30 %)
Dyslipidemi	29 (18 %)	23 (28 %)

^(a) Randomisering ble stratifisert etter alder (18 til og med < 45 år; ≥ 45 til og med < 60 år og ≥ 60 år)

^(b) Antall hvite blodceller basert på $10^9/l$

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av ponatinib i behandlingsalgoritmen og pasientanslag. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som framgår av rapporten.