

Notat

Til: Jan Frich, administrerende direktør Helse Midt RHF

Fra: Trude Basso, fagdirektør Helse Midt RHF

Dato: 13.08.2026

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2022_135 Ponatinib (Iclusig) i kombinasjon med kjemoterapi med redusert intensitet hos voksne pasienter med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom-positiv akutt lymfatisk leukemi (Ph+ ALL).

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter (DMP) og prisnotatet fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se metodeside for tidsbruk.¹

Anbefaling fra fagdirektørene

1. Ponatinib (Iclusig) innføres ikke i kombinasjon med kjemoterapi med redusert intensitet hos voksne pasienter med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom-positiv akutt lymfatisk leukemi (Ph+ ALL).
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til prisen på andre tilgjengelige legemidler.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Saken gjelder en indikasjonsutvidelse for et legemiddel som tidligere har fått oppdrag i Bestillerforum 21.11.2022, oppdraget ble avbestilt i Bestillerforum 28.04.2025 da markedsføringstillatelsen (MT) ikke ble innvilget av EMA. Det foreligger nå MT til aktuell indikasjon.

Bestillerforum ga 09.02.2026 følgende oppdrag:

En metodevurdering basert på tilgjengelig dokumentasjon gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

¹ [Ponatinib \(Iclusig\) - Nye metoder](#)

I henhold til bestillingen har DMP utarbeidet en metodevurderingsrapport datert 25.06.2026 og Sykehusinnkjøp HF har utarbeidet et prisnotat datert 30.06.2026.

Godkjent indikasjon:

Iclusig er indisert i kombinasjon med kjemoterapi med redusert intensitet hos voksne pasienter med nylig diagnostisert Ph+ ALL

Ponatinib er en tyrosinkinasehemmer som hemmer aktiviteten til BCR-ABL tyrosinkinase, inkludert T315I-mutert form. Ponatinib har også følgende indikasjoner:

- Indisert hos voksne med 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.
- Indisert til voksne med 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.

Ponatinib fikk første markedsføringstillatelse i Norge 01.07.2013, men har ikke tidligere vært metodevurdert. Saken har imidlertid vært vurdert av Nye metoder ved flere anledninger.

Bestillerforum 21.11.2022 bestilte følgende vurdering:

«En forenklet metodevurdering (løp D) med vurdering av effekt og sikkerhet gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ponatinib (Iclusig) til behandling av nylig diagnostisert philadelphiakromosom - positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL) hos voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.»

Bestillerforum 28.04.2025 oppdaterte bestillingen til:

«Markedsføringstillatelse (MT) er ikke innvilget av EMA (det europeiske legemiddelbyrået). Søknad om MT ble enten trukket av leverandør eller avslått av EMA. Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget. Saken sendes til de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.»

På bakgrunn av dette ble følgende beslutning tatt i interregionalt fagdirektørmøte 28.04.2025:

1. Fagdirektørmøte tar til orientering at den aktuelle metoden er avbestilt av Bestillerforum.
2. Legemidlet skal ikke benyttes til den aktuelle indikasjonen.
3. *Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum og fagdirektørmøte ber om at beslutningen oversendes Nye metoder.*

Etter at ponatinib fikk MT av EMA for aktuell indikasjon, ble bestillingen oppdatert til gjeldende bestilling:

Bestillerforum for nye metoder 09.02.2026:

«Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har opplyst saken i egnethetsvurderingen. Det foreligger nå en positiv opinion fra det europeiske legemiddelbyrået (EMA). En metodevurdering basert på tilgjengelig dokumentasjon gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.»

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 celletypene, 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.

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.

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-tyrosin-kinaseaktivitet. 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.

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.

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 %.

Pasientgrunnlag i Norge

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.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, som også omhandler ALL (sist oppdatert i april 2026). Primærbehandling baserer seg på klassifisering av sykdommen, og handlingsprogrammet gir føringer for valg av ulike typer behandlinger ved Ph+ ALL, avhengig av pasientens alder. 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).

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. 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.

For pasienter >65 år brukes den såkalte Eldreprotokollen³ (reduisert kjemo-terapiregime) og legger til beste tilgjengelige TKI daglig til man har oppnådd MRD <0,01 %.

Hos de aller eldste og mest komorbide pasientene kan man gi induksjon bare med TKI, steroider og vinkristin, og deretter vedlikehold med TKI, 6-mercapto-purin og metotreksat. 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.

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.

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.

Ponatinib har ikke tidligere vært metodevurdert i Norge og behandlingen er per i dag ikke besluttet innført i norsk klinisk praksis.

Plassering av ponatinib i behandlingsalgoritmen

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).

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.

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. 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. Dasatinib har imidlertid ikke indikasjon til førstelinjebehandling av voksne pasienter med Ph+ ALL i Norge/EU.

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. I forslag til metodevurdering beskriver forslagsstiller at et samlet fagmiljø både nasjonalt og internasjonalt nå betrakter ponatinib som foretrukket behandling (standardbehandling) ved Ph+ ALL.

Nytte av behandlingen:

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- 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 handlings-programmet 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 beinmargs-suppresjon 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 nøyttropeni, feber, pneumoni og sepsis), samt perifer sensorisk neuropati og stomatitt enn ved bruk av ponatinib alene.

Helseøkonomi

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Incyte har valgt å ikke levere pristilbud i denne saken. Legemiddelprisen for Iclusig er derfor basert på maks AUP, mens legemiddelpris for imatinib er basert på avtalepriser oppnådd gjennom åpen anbudskonkurranse for onkologi, ikke patenterte legemidler, som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ponatinib blir besluttet innført av Beslutningsforum 24.08.2026 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av ponatinib (Iclusig) i andre land

Sverige: ingen beslutning identifisert til aktuell indikasjon.

Danmark: ingen beslutning identifisert til aktuell indikasjon.

Skottland (SMC): ingen beslutning identifisert til aktuell ndikasjon.

England (NICE/NHS): ingen beslutning identifisert til aktuell indikasjon.

Vedlegg

1. Prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF

Lenker:

1. [Metodevurderingsrapport](#) fra DMP