

Effekten av ribociclib, palbociklib og abemaciclib på overlevelse av metastatisk HR-positiv HER2-negativ brystkreft: Real-world analyse fra Norge

Analyser utført av

Cassia Trewin-Nybråten, PhD

Kreftregisteret

Utarbeidelse av statistikk i henhold til helseregisterlovens paragraf 19, tredje ledd

På bestilling av Sykehusinnkjøp

21. november 2023

Revidert 19. februar 2024



Innhold

Sammendrag	3
Onkologianbud for CDK 4/6 hemmere	4
Materialer og metoder	5
Datamateriale	5
Pasientpopulasjon – CDK 4/6 kohort	5
Historisk kohort	6
Statistiske metoder	6
Resultater	7
Dato for første utlevering av CDK 4/6 hemmere	8
Alder ved første utlevering av CDK 4/6 hemmere	9
Tid til første utlevering av CDK 4/6 hemmere	10
Behandlingslengde	11
Totaloverlevelse	12
Relativ overlevelse	13
Relativ risiko for eksess død	14
Historisk kohort	15
Oppsummering	16

Sammendrag

Bakgrunn: En sammenligning av randomiserte studier om ribociclib, palbociclib og abemaciclib tyder på at palbociclib kan ha dårligere effekt enn ribociclib og abemaciclib på langtidsoverlevelse av metastatisk hormonreseptor-positiv HER2-negativ (HR+HER2-) brystkreftpasienter (1). I Norge ble ribociclib og palbociclib innført i Nye Metoder fra 2018, og abemaciclib fra 2019. Ribociclib var rangert som første valg fra februar 2018, deretter palbociclib fra april 2020, abemaciclib fra oktober 2021, ribociclib igjen fra oktober 2022 og frem til september 2023. Målet med denne statistikken var å sammenligne overlevelse av metastatisk HR+HER2- brystkreftpasienter som hadde fått utlevert ribociclib, palbociclib eller abemaciclib i perioden 2019–2023 i Norge.

Materiale og metoder: Data fra Kreftregisteret omfattet brystkreftpasienter diagnostisert i perioden 2009–2022, utleveringer fra H-resept i perioden 1.1.2019–17.3.2023, og pasientens status (bosatt, død, emigrert) per 1.11.2023. Analysen inkluderte 584 kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved første utlevering av CDK 4/6 hemmere; 212 pasienter hadde stadium IV ved diagnose, og 372 pasienter hadde stadium I-III ved diagnose, og progrediert til metastatisk sykdom før første utlevering av CDK 4/6 hemmere. Totaloverlevelse ble sammenlignet med Kaplan-Meier kurver og log-rank test. Aldersjustert relativ overlevelse ble estimert med Pohar Perme metode. Eksess hasard for død på grunn av metastatisk brystkreft ble estimert med fleksible parametriske modeller justert for alder og stadium ved diagnose. I en historisk kohort, ble overlevelse inntil fire år etter diagnose sammenlignet mellom stadium IV HR+HER2-pasienter diagnostisert og fulgt opp før versus etter innføring av CDK 4/6 hemmere i Norge.

Resultater: Analysen inkluderte henholdsvis 105, 322 og 157 kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft som hadde fått utlevert ribociclib, palbociclib og abemaciclib. Median (maksimum) oppfølgingstid var på 2,2 år (4,4 år) for pasientene som fikk ribociclib; 1,9 år (4,5 år) for palbociclib; og 1,0 (1,8 år) for abemaciclib. Medianalder ved første utlevering var henholdsvis 62, 65 og 64 år. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom pasientgruppene som hadde fått ribociclib, palbociclib eller abemaciclib i fordeling av alder, tid fra registrert metastatisk sykdom til første utlevering av CDK 4/6 hemmer, behandlingens lengde, eller tidligere kirurgisk eller medikamentell behandling.

Totaloverlevelse av pasientene var så vidt ikke signifikant forskjellig mellom CDK 4/6 hemmere ($P = 0.057$). Ett-års relativ overlevelse var for ribociclib: 81,8 % (95% KI: 71,7–88,6); palbociclib: 81,3 % (76,4–85,3), og abemaciclib: 87,3 % (79,4–92,3). Tre-års relativ overlevelse var for ribociclib: 65,5 % (53,4–75,2) og palbociclib: 46,6 % (37,2–55,4). Pasienter som hadde fått utlevert abemaciclib hadde ennå ikke tre års oppfølging.

Pasienter som hadde fått utlevert palbociclib hadde 42 % økt dødelighet i 2019–2023 sammenlignet med pasienter som fikk utlevert ribociclib (eksess hasard ratio: 1.42; 0.96–1.73; $P = 0.082$). Det var ingen forskjell i dødelighet mellom pasientene som hadde fått utlevert abemaciclib og ribociclib (eksess hasard ratio: 0.98; 0.55–1.73; $P = 0.933$).

Etter innføring av CDK 4/6 hemmere, hadde stadium IV HR+HER2- brystkreftpasienter totalt sett 31 % lavere dødelighet enn pasienter som var diagnostisert og fulgt opp før innføring av CDK 4/6 hemmere i Norge, uavhengig om pasientene fikk utlevert CDK 4/6 hemmere eller ikke (eksess hasard ratio: 0.69; 0.54–0.88; $P = 0.003$).

Konklusjon: Metastatisk HR+HER2- brystkreftpasienter som hadde fått utlevert palbociclib hadde 42 % høyere dødelighet enn pasienter som hadde fått utlevert ribociclib. Etter innføring av CDK 4/6 hemmere, har dødeligheten for stadium IV HR+HER2- pasienter totalt sett blitt redusert med 31 %.

Onkologianbud for CDK 4/6 hemmere

I Norge ble ribociclib og palbociclib innført i Nye Metoder fra 2018, og abemaciclib fra 2019 for kvinner med HR-positiv HER2-negativ brystkreft med spredning. CDK 4/6 hemmere ble først innført i kombinasjon med aromatasehemmere og senere innført i kombinasjon med fulvestrant (tabell 1).

Tabell 1. Dato for innføring av CDK 4/6 hemmere i Nye Metoder.

	Ribociclib (Kisqali) Novartis	Palbociclib (Ibrance) Pfizer	Abemaciclib (Verzenios) Lilly
I kombinasjon med aromatasehemmere	2.2.2018 (førstelinje) 24.4.2019 (andrelinje+)	27.8.2018	1.11.2019
I kombinasjon med fulvestrant	21.10.2019	21.10.2019	31.8.2020

Alle tre CDK 4/6 hemmere har vært rangert som førstevalg i ulike onkologianbud over tid, og klinikere i Norge skal følge anbudene svært godt. Tabell 2 viser rangering av de tre legemidlene i ulike onkologianbud over tid.

Tabell 2. Rangering av CDK 4/6 hemmere i ulike onkologianbud i Norge.

Periode	Førstevalg	Andrevalg	Tredjevalg
februar 2018 – mars 2019	Ribociclib	Palbociclib	
april 2019 – mars 2020	Ribociclib	Palbociclib	
april 2020 – september 2021	Palbociclib	Ribociclib	
oktober 2021 – september 2022	Abemaciclib	Ribociclib	Palbociclib
oktober 2022 – september 2023	Ribociclib	Abemaciclib	Palbociclib
oktober 2023 – september 2024	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib

Materialer og metoder

Datamateriale

Analysen ble utført på data som er rutinemessig lagret og kvalitetssikret i Kreftregisteret. Datakildene inkluderte nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft, H-resept, og Folkeregisteret. Datasettet inkluderte opplysninger om brystkreftpasienter diagnostisert i perioden 1.1.2009–31.12.2022, medikamenter forskrevet på H-resept i perioden 1.1.2019–17.3.2023, og pasientenes status (bosatt, død, emigrert) per 1.11.2023.

Pasientpopulasjon – CDK 4/6 kohort

Målgruppe var kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft og som hadde fått utlevert CDK 4/6 hemmere i perioden 2019–2023. Første identifiserte vi alle brystkreftpasienter som hadde fått utlevert CDK 4/6 hemmere i perioden 1.1.2019 – 17.3.2023 (N = 1816). Deretter ekskluderte vi kvinner som var HR-negativ eller HER2-positiv (N = 58) eller hadde ukjent HR/HER2 status (N = 257 kvinner diagnostisert før 2009). Kvinner som ikke hadde registrert metastatisk sykdom ved oppstart (N = 451) eller hadde byttet CDK 4/6 hemmer underveis (N = 202) ble også ekskludert.

Ribociclib ble tatt i bruk i Norge fra februar 2018, men Kreftregisteret manglet informasjon om H-resept leveringer før 1.1.2019. For å sikre at pasientpopulasjonen ikke inkluderte kvinner som kunne fått utlevert CDK 4/6 hemmere i 2018, ekskluderte vi 264 kvinner med metastatisk sykdom registrert før 1.1.2019. Den endelige pasientpopulasjonen inkluderte 584 kvinner, og tabell 3 viser eksklusjonene.

Tabell 3. Pasientpopulasjon: CDK 4/6 kohort inklusjoner og eksklusjoner.

Populasjon	Inklusjoner og eksklusjoner	Antall pasienter
Alle registrert i H-resept	Alle brystkreftpasienter som hentet ut CDK 4/6 hemmere i perioden 1.1.2019–17.3.2023.	1816
Eksklusjoner	HR-negativ eller HER2-positiv brystkreft	-58
	Ukjent HR eller HER2 status (diagnostisert før 2009)	-451
	Ikke registrert metastatisk sykdom ved første utlevering	-257
	Byttet CDK 4/6 hemmer underveis i behandling	-202
	Metastatisk sykdom registrert før 1.1.2019 (kunne fått utlevert CDK 4/6 hemmere i 2018)	-264
Pasientpopulasjon	Metastatisk HR+HER2- brystkreftpasienter som hentet ut CDK 4/6 hemmere i perioden 1.1.2019–17.3.2023	584

Historisk kohort

For å vurdere om det har vært en overlevelsesgevinst totalt sett etter innføring av CDK 4/6 hemmere, ble det laget en historisk kohort med stadium IV HR+HER2- pasienter som var diagnostisert og hadde fire års oppfølging før versus etter innføring av CDK 4/6 hemmere. Tabell 4 viser kohorten.

Tabell 4. Historisk kohort med stadium IV HR+HER2- brystkreftpasienter.

Populasjon	Diagnoseår	Antall pasienter
Før innføring av CDK 4/6 hemmere	2010–2013	230
Blandet gruppe	2014–2018	313
Etter innføring av CDK 4/6 hemmere	2019–2022	526

Statistiske metoder

Deskriptive statistikk og chi-squared test ble brukt for å vurdere om pasienter som hadde fått ribociclib, palbociclib eller abemaciclib var sammenlignbare med hensyn til faktorer som kan påvirke prognose: alder, stadium ved diagnose, kalenderår, tid fra registrering av metastatisk sykdom til første utlevering av CDK 4/6 hemmere, behandlingens lengde (tid mellom første og siste utlevering av CDK 4/6 hemmere), kirurgisk behandling og annen medikamentell behandling. Vi hadde dessverre ikke data om bruk av aromatasehemmere eller fulvestrant.

Kaplan-Meier estimer og log-rank test ble brukt for å sammenligne totaloverlevelse mellom pasientgrupper. Totaloverlevelse tar ikke hensyn til eventuelle forskjeller mellom grupper i prognostiske faktorer som for eksempel alder som kan oppstå når man sammenligner behandlingsgrupper i en real-world analyse. Det ble derfor også beregnet aldersjustert relativ overlevelse (Pohar Perme metode) og utført en regresjonsanalyse for å sammenligne eksess dødelighet (eksess hasard ratio) mellom pasienter som hadde fått utlevert ribociclib, palbociclib eller abemaciclib, justert for mulige konfunderende faktorer.

Relativ overlevelse er den observerte overlevelsen av pasienter delt på forventet overlevelse av personer av samme kjønn og alder i et gitt kalenderår og bostedsområde i Norge. Relativ overlevelse kan fortolkes som årsaks-spesifikk overlevelse. Eksess dødelighet (eller overdødelighet) er det omvendte av relativ overlevelse, og er dødeligheten blant pasienter som er i eksess av det som er forventet av personer av samme kjønn, alder, kalenderår og bostedsområde (helseforetak) i befolkningen. Eksess dødelighet er et estimat på brystkreft-spesifikk død.

Resultater

Analysen inkluderte 212 kvinner (36 %) som var stadium IV ved diagnose (42 ribociclib, 115 palbociclib og 55 abemaciclib) og 372 kvinner (64 %) som hadde stadium I-III ved diagnose, og progrediert til metastatisk sykdom i forløpet (63 ribociclib, 207 palbociclib og 102 abemaciclib) (tabell 5).

Pasientgruppene (ribociclib, palbociclib og abemaciclib) var sammenlignbare i forhold til fordeling av alder, stadium ved diagnose, tidligere kirurgisk og medikamentell behandling og om CDK 4/6 hemmere var den første medikamentell behandling som ble gitt. Kalenderår for oppstart av CDK 4/6 hemmere var signifikant forskjellig mellom gruppene, på grunn av endring over tid i rangering av CDK 4/6 hemmere som første valg.

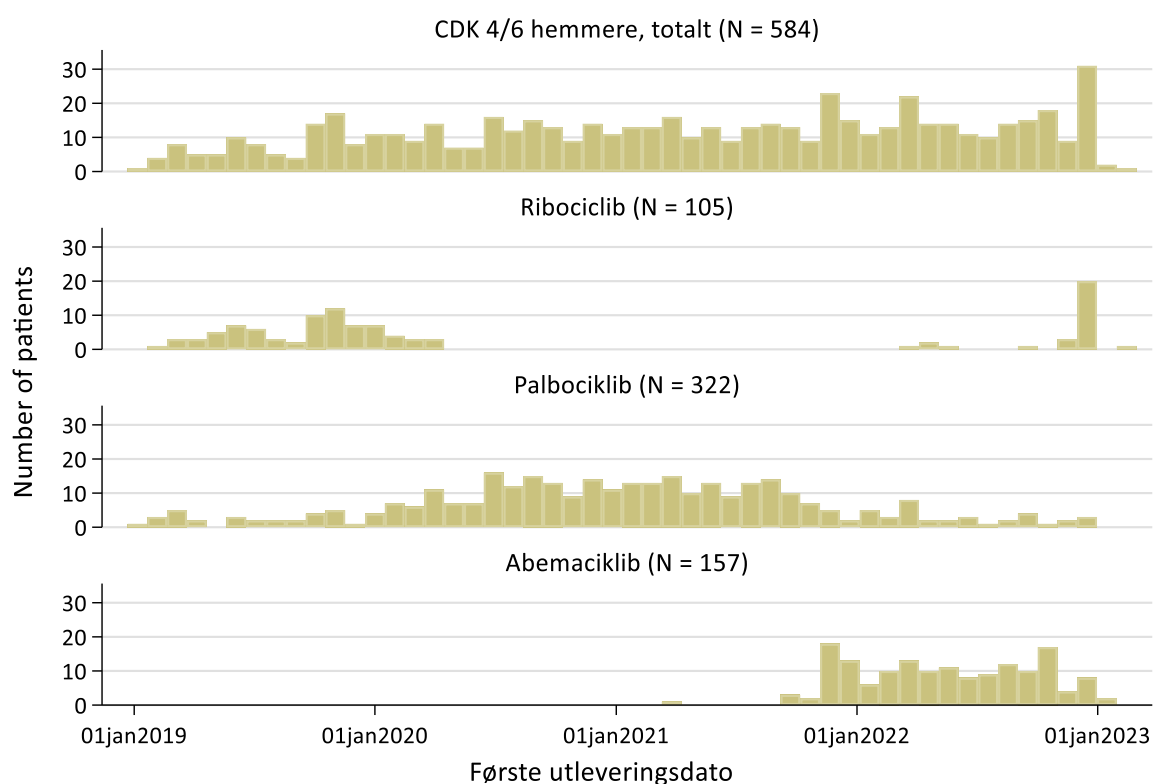
Tabell 5. Pasient og tumorkarakteristikk blant kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved første utlevering av CDK 4/6 hemmere, 2019-2023 (N = 584).

Karakteristikk	Ribociclib	Palbociclib	Abemaciclib	Chi ² P
Totalt	105 (100 %)	322 (100 %)	157 (100 %)	
Alder ved oppstart CDK 4/6 hemmere, gjennomsnitt (standardavvik)	63 (11)	64 (13)	62 (12)	P = 0.389
Patologisk stadium ved diagnose				P = 0.76
I	11 (10 %)	45 (14 %)	21 (13 %)	
II	32 (31 %)	88 (27 %)	38 (24 %)	
III	15 (14 %)	60 (19 %)	32 (20 %)	
Ukjent (inkl. forbehandlet)	5 (5 %)	14 (4 %)	11 (7 %)	
IV	42 (40 %)	115 (36 %)	55 (35 %)	
Kirurgisk behandling før oppstart CDK 4/6 hemmere				P = 0.751
Ikke operert	37 (35 %)	110 (34 %)	49 (31 %)	
Operert	68 (65 %)	212 (66 %)	108 (69 %)	
Er CDK 4/6 hemmere den første registrert medikamentell behandling?				
Hele pasientpopulasjon				P = 0.341
Annen kjemoterapi først	66 (63 %)	227 (70 %)	107 (68 %)	
CDK 4/6 hemmere er første registrert kjemoterapi	39 (37 %)	95 (30 %)	50 (32 %)	
Stadium IV ved diagnose				P = 0.589
Annen kjemoterapi først	7 (17 %)	28 (24 %)	12 (22 %)	
CDK 4/6 hemmere er første registrert kjemoterapi	35 (83 %)	87 (76 %)	43 (78 %)	
Metastatisk sykdom i forløpet				P = 0.470
Annen kjemoterapi først	59 (94 %)	199 (96 %)	95 (93 %)	
CDK 4/6 hemmere er første registrert kjemoterapi	4 (6 %)	8 (4 %)	7 (7 %)	

Kalenderår for oppstart CDK4/6 hemmere				P < 0.001
2019	60 (57 %)	32 (10 %)	0	
2020	16 (15 %)	126 (39 %)	0	
2021	0	128 (40 %)	37 (24 %)	
2022	28 (27 %)	36 (11 %)	118 (75 %)	
2023	1 (1 %)	0	2 (1 %)	

Dato for første utlevering av CDK 4/6 hemmere

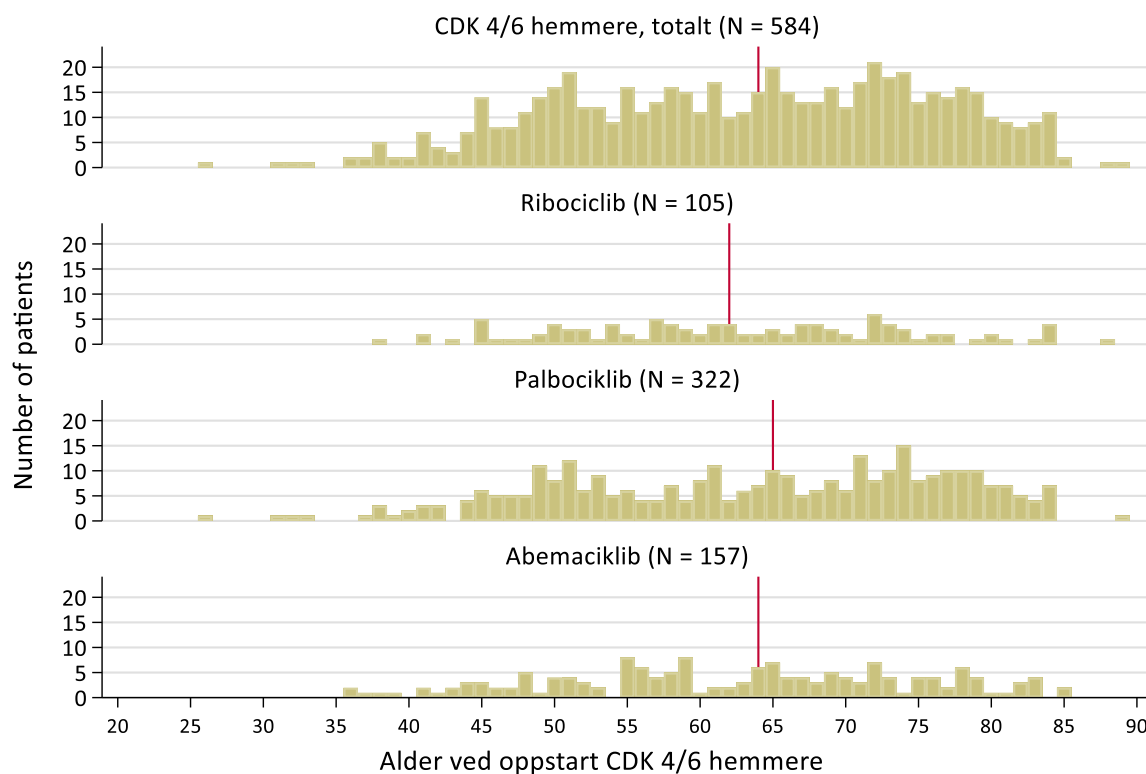
Dato for første utlevering av CDK 4/6 hemmere samsvarte godt med hvilket medikament som var rangert som førstevalg over tid i onkologianbud (figur 1). En konsekvens av dette var at mulig oppfølgingstid varierte for de tre gruppene. Median (maksimum) oppfølgingstid var på 2,2 år (4,4 år) for pasientene som hadde fått utlevert ribociclib; 1,9 år (4,5 år) for palbociclib; og 1,0 (1,8 år) for abemaciclib.



Figur 1. Første utleveringsdato av CDK 4/6 hemmere. Kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved første utlevering i 2019–2023 (N = 584).

Alder ved første utlevering av CDK 4/6 hemmere

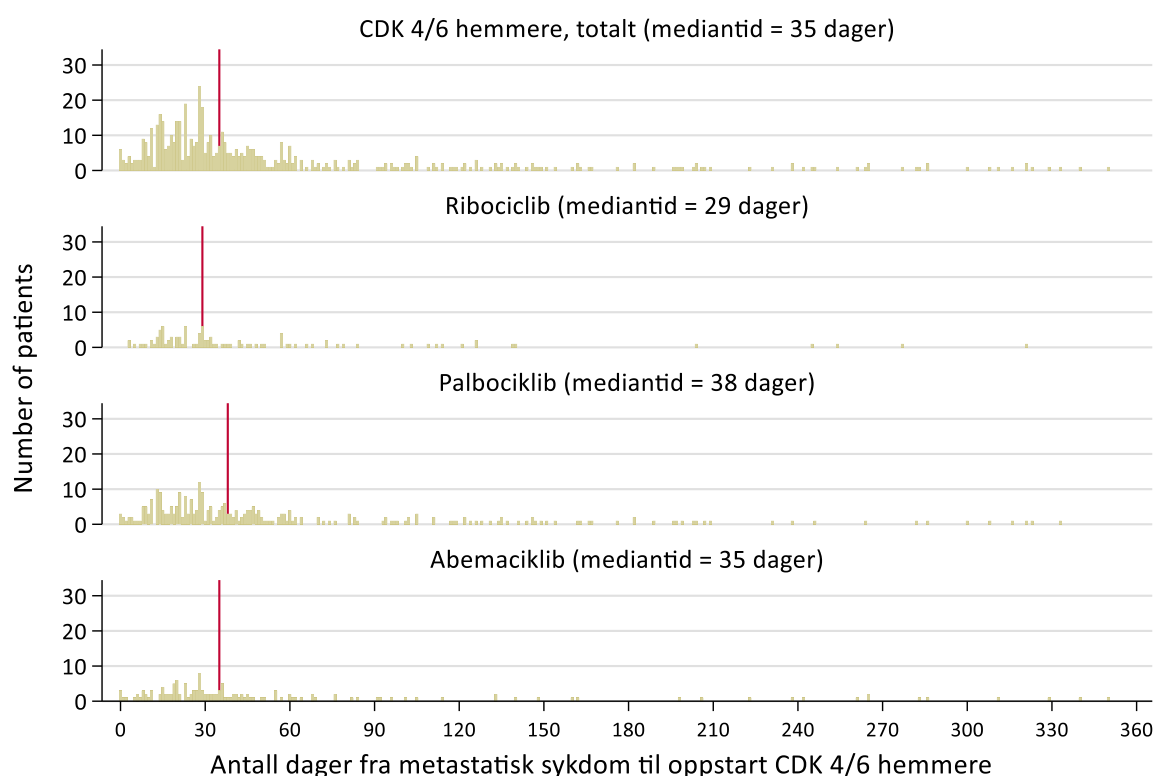
Medianalder ved oppstart av CDK 4/6 hemmere var 64 år for hele pasientpopulasjonen, og henholdsvis 62 år, 65 år og 64 år for pasienter som hadde fått ribociclib, palbociclib og abemaciclib (figur 2). Aldersfordeling var ikke signifikant forskjellig mellom gruppene (χ^2 P = 0.389).



Figur 2. Alder ved første utlevering av CDK 4/6 hemmere. Kvinner med metastatisk HR+HER2-brystkraft ved første utlevering, 2019–2023 (N = 584). De røde linjene viser medianalder.

Tid til første utlevering av CDK 4/6 hemmere

Mediantid fra registrert metastatisk sykdom til første utlevering av CDK 4/6 hemmere var på 35 dager for hele pasientpopulasjonen, og henholdsvis 29, 38 og 35 dager for pasienter som hadde fått ribociclib, palbociclib og abemaciclib (figur 3). Tid til oppstart av CDK 4/6 hemmere var ikke signifikant forskjellig mellom pasientgrupper (χ^2 P = 0.881).

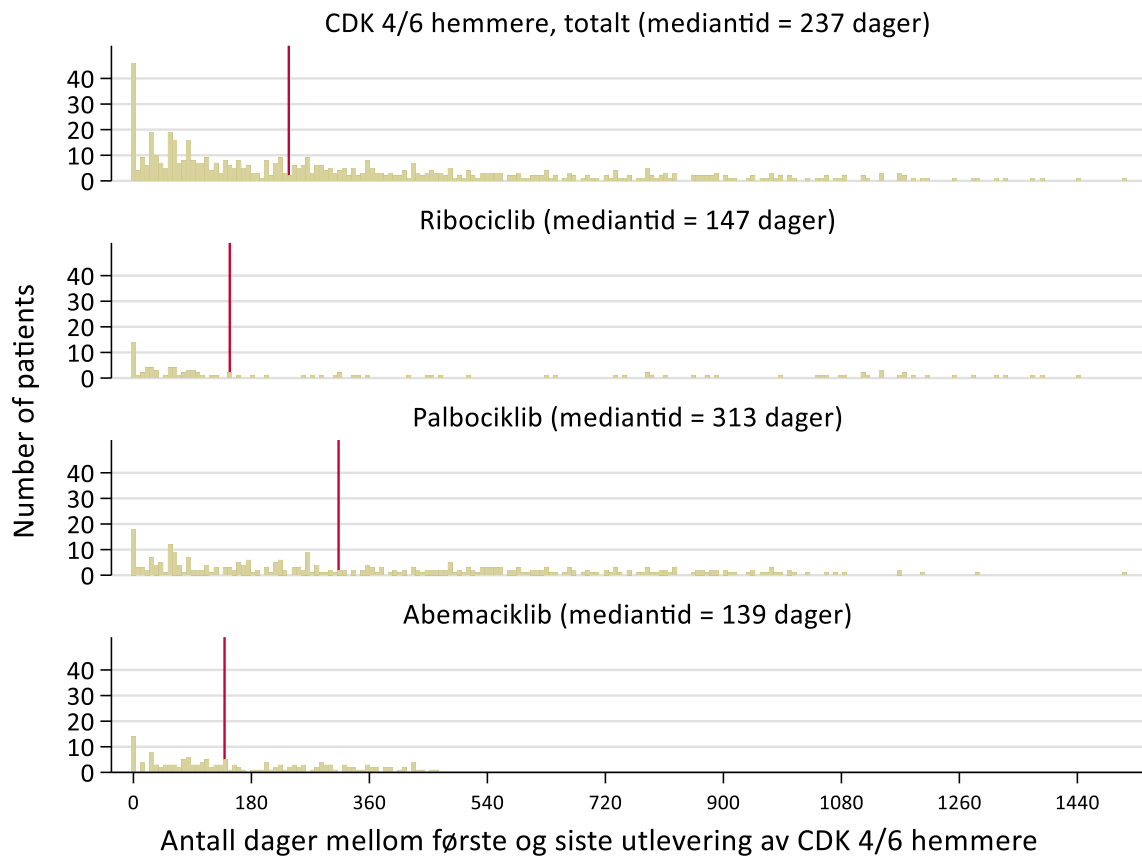


Figur 3. Antall dager fra første registrering av metastatisk sykdom til første utlevering av CDK 4/6 hemmere. Kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved første utlevering, 2019–2023 (N = 584). De røde linjene viser mediantid.

Dato for metastatisk sykdom var diagnosedato for pasienter som var stadium IV ved diagnose, eller dato for utredning av metastase (biopsi eller bildediagnostikk) for pasienter som hadde progrediert til metastatisk sykdom etter diagnoseperioden.

Behandlingslengde

Median antall dager mellom første og siste utlevering av CDK 4/6 hemmere var på 237 dager for hele pasientpopulasjon (figur 4), og henholdsvis 147, 313 og 139 dager for pasienter som hadde fått ribociclib, palbociclib eller abemaciclib. Totalfordeling av behandlingstid var ikke signifikant forskjellig mellom pasientgrupper ($\chi^2 P = 0.595$).

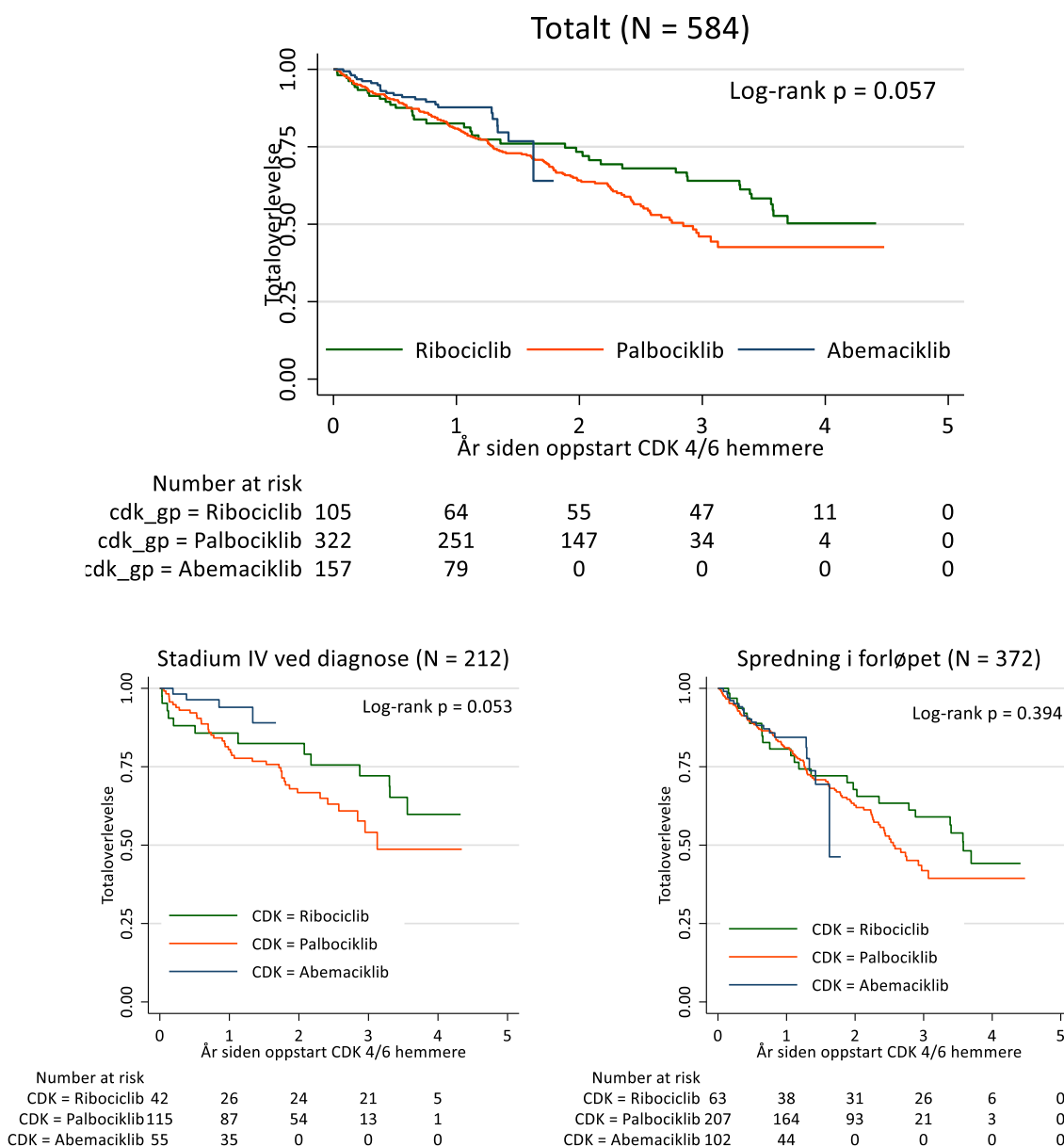


Figur 4. Antall dager mellom første og siste utlevering av CDK 4/6 hemmere. Kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved første utlevering, 2019–2023 (N = 584). De røde linjene viser median behandlingstid.

Totaloverlevelse

Totaloverlevelse var så vidt ikke signifikant forskjellig mellom pasientgrupper ($p = 0.057$).

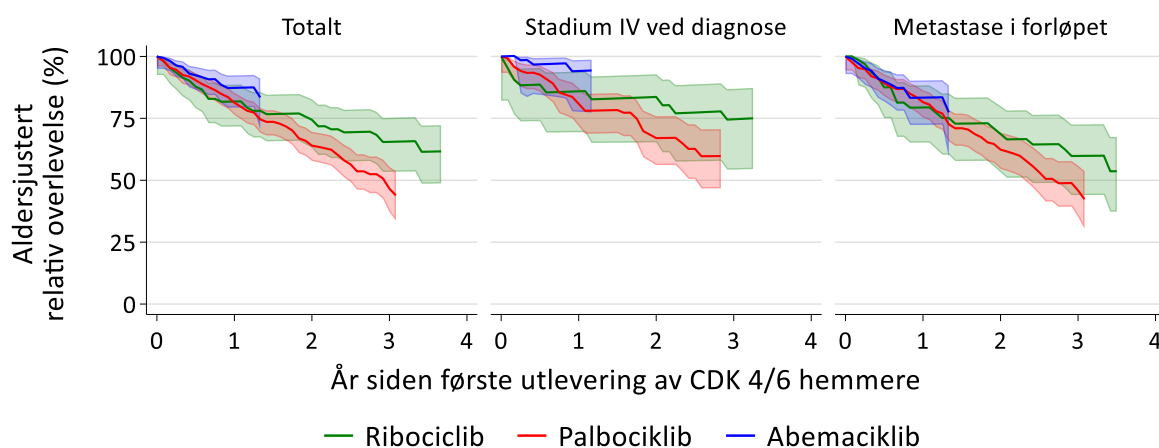
Totaloverlevelse var relativt likt mellom gruppene opp til 1,5 år, men fra 1,5 til 4 år etter første utlevering av CDK 4/6 hemmere, falt totaloverlevelse noe mer for pasienter som hadde fått utlevert palbociklib enn for pasienter som hadde fått utlevert ribociclib (figur 5).



Figur 5. Kaplan-Meier estimater på totaloverlevelse etter første utlevering av CDK 4/6 hemmere. Kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved behandlingsoppstart, 2019-2023 (N = 584).

Relativ overlevelse

Sannsynligheten for å overleve brystkreftdiagnosen i ett år etter første utlevering av CDK 4/6 hemmere var omkring 81 % for pasienter som hadde fått utlevert ribociclib eller palbociclib, og 87 % for pasienter som hadde fått utlevert abemaciklib (tabell 6). Pasienter som hadde fått utlevert palbociclib hadde lavere sannsynlighet for å overleve i to og tre år etter første utlevering enn pasienter som hadde fått utlevert ribociclib, men 95 % konfidens intervallene overlappet (tabell 6, figur 6).



Figur 6. Aldersjustert relativ overlevelse etter første utlevering av CDK 4/6 hemmere, fordelt på stadium ved diagnose. Kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved første utlevering, 2019-2023 (N = 584).

Tabell 6. Aldersjustert relativ overlevelse (RS) ett, to og tre år etter første utlevering av CDK 4/6 hemmere. Kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved første utlevering, 2019–2023 (N = 584).

Gruppe	År siden første utlevering	Ribociclib (N = 105) RS % (95% KI)	Palbociclib (N = 322) RS % (95% KI)	Abemaciklib (N = 157) RS % (95% KI)
Totalt	1	81,8 (71,7–88,6)	81,3 (76,4–85,3)	87,3 (79,4–92,3)
	2	74,4 (63,1–82,8)	64,0 (57,8–69,5)	
	3	65,5 (53,4–75,2)	46,6 (37,2–55,4)	
Stadium IV ved diagnose	1	85,9 (69,4–93,9)	80,9 (71,9–87,2)	94,1 (77,7–98,6)
	2	83,6 (65,3–92,8)	67,0 (56,1–75,8)	
	3	74,6 (54,3–86,9)	48,0 (29,7–64,2)	
Progrediert til metastatisk sykdom i forløpet	1	79,4 (65,2–88,3)	81,5 (75,3–86,3)	83,4 (72,4–90,3)
	2	68,7 (53,3–80,0)	62,4 (54,6–69,2)	
	3	59,8 (44,0–72,5)	45,9 (35,3–55,9)	

Relativ risiko for eksess død

Pasienter som hadde fått utlevert palbociclib hadde 42 % høyere dødelighet fra metastatisk HR+HER2- brystkreft enn pasienter som hadde fått utlevert ribociclib (tabell 7).

Dødelighetsforskjellen var så vidt ikke statistisk signifikant etter justering for alder og stadium ved diagnose ($P = 0.082$). Pasienter som hadde fått utlevert abemaciclib hadde lik dødelighet som pasienter som hadde fått utlevert ribociclib.

Tabell 7. Relativ risiko for død på grunn av metastatisk HR+HER2- brystkreft. Kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved første utlevering, 2019-2023 ($N = 584$). Eksess hasard ratio (EHR) med 95 % konfidens intervaller (KI).

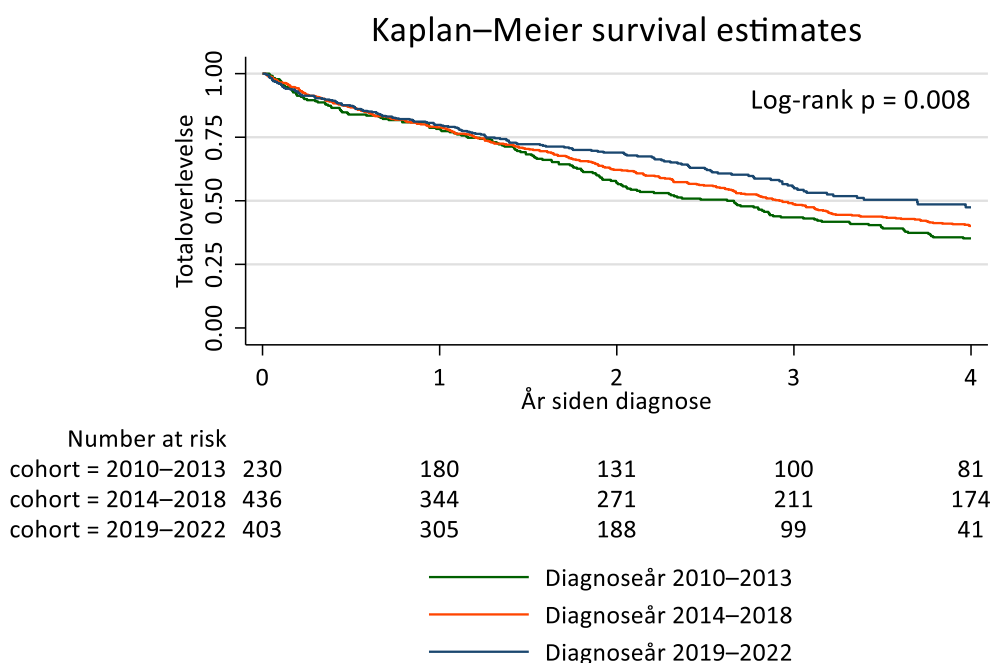
Model	Ribociclib N = 105 Død = 31	Palbociclib N = 322 Død = 124	Abemaciclib N = 157 Død = 19		
	EHR	EHR (95% KI)	P	EHR (95% KI)	P
Ujustert	1 (ref.)	1.47 (0.99–2.19)	0.055	0.98 (0.55–1.75)	0.954
Justert for alder	1 (ref.)	1.47 (0.99–2.18)	0.056	0.99 (0.56–1.76)	0.968
Justert for alder og stadium ved diagnose	1 (ref.)	1.42 (0.96–1.73)	0.082	0.98 (0.55–1.73)	0.933

Pasienter som hadde progrediert til metastatisk sykdom i forløpet før første utlevering av CDK 4/6 hemmere hadde 46 % høyere dødelighet enn pasienter som hadde stadium IV HR+HER2- brystkreft ved diagnose, etter justering for alder og type CDK 4/6 hemmer, og dødelighetsforskjell var statistisk signifikant (EHR: 1.46, 95 % KI: 1.06–2.03, $P = 0.022$).

Den endelige modellen inkluderte ikke faktorer som ikke forbedret modellen eller ikke var en konfunderende faktor på effekten av CDK 4/6 hemmere på dødelighet. Faktorer som ikke ble inkludert i modellen var tidligere kirurgisk behandling, tidligere medikamentell behandling, og tid fra registrert metastatisk sykdom til første utlevering av CDK 4/6 hemmere. Tid mellom første og siste utlevering av CDK 4/6 hemmere (behandlingslengde) var a-priori ikke inkludert i modellen fordi pasienter skal fortsette med CDK 4/6 hemmere så lenge behandlingen virker. Dermed var behandlingslengde sterkt korrelert med oppfølgingstid av pasienter, både blant de som døde og de som levde etter endt oppfølging.

Historisk kohort

Totaloverlevelse har forbedret seg over tid for pasienter diagnostisert med stadium IV HR+HER2- brystkreft (P = 0.008) (figur 7). Dødeligheten var 31 % lavere for pasienter diagnostisert etter innføring av CDK 4/6 hemmere, enn for pasienter diagnostisert og fulgt opp før innføring av CDK 4/6 hemmere (tabell 8).



Figur 7. Kaplan-Meier estimater på totaloverlevelse av stadium IV HR+HER2- brystkreftpasienter diagnostisert før og etter innføring av CDK 4/6 hemmere (N = 1069).

Tabell 8. Relativ risiko for død på grunn av brystkreft blant kvinner diagnostisert med stadium IV HR+HER2- brystkreft før og etter innføring av CDK 4/6 hemmere i Norge (N = 1069). Eksess hasard ratio (EHR) med 95 % konfidens intervaller (KI).

Kohort	Stadium IV pasienter	Død innen 4 år	Justert for alder EHR (95% KI)	P-verdi
Før innføring av CDK 4/6 hemmere (diagnoseår 2010–2013)	230	149	1 (ref.)	
Blandet gruppe (diagnoseår 2014–2018)	313	261	0.87 (0.70–1.09)	0.224
Etter innføring av CDK 4/6 hemmere (diagnoseår 2019–2022)	526	159*	0.69 (0.54–0.88)	0.003

*De fleste diagnostisert i 2019–2022 har under 4 år oppfølging

Oppsummering

Denne real-world analysen støtter resultater fra randomiserte studier som tyder på at palbociklib kan ha dårligere effekt enn ribociclib på langtidsoverlevelse av pasienter med metastatisk hormonreseptor-positiv HER2-negativ brystkreft.

Dødeligheten inntil fire år etter første utlevering av CDK 4/6 hemmere var 42 % høyere for pasienter som hadde fått utlevert palbociklib sammenlignet med pasienter som hadde fått utlevert ribociclib ($P = 0.08$). Det var ikke tilstrekkelig oppfølgingstid for pasienter som hadde fått utlevert abemaciclib til å vurdere langtids effekten, men dødelighet inntil 1,5 år etter første utlevering av CDK 4/6 hemmere var ikke forskjellig mellom pasienter som hadde fått abemaciclib versus ribociclib.

Fordeling av pasient- og tumorkarakteristikk var ikke forskjellig mellom pasienter som hadde fått utlevert ribociclib, palbociklib eller abemaciclib. Endring over tid i rangering av CDK 4/6 hemmere som førstevalg kan til en viss grad ha fungert som en naturlig randomisering av pasienter, gitt at andre behandlinger ikke har påvirket pasientene ulikt over tid. Dersom en annen type behandling også har forbedret overlevelse over tid for metastatisk hormonreseptor-positiv HER2-negativ brystkreftpasienter, ville det trolig ha gitt en større forbedring i overlevelse for pasientene som har fått utlevert palbociklib og abemaciclib enn pasienter som har fått utlevert ribociclib, og gitt bias mot null for effekten av palbociklib sammenlignet med ribociclib.

Innføring av CDK 4/6 hemmere i Norge ser ut til å ha gitt en overlevelsesgevinst totalt sett for pasienter diagnostisert med stadium IV hormonreseptor-positiv HER2-negativ brystkreft. Dødeligheten inntil fire år etter diagnose var 31 % lavere for pasienter diagnostisert etter innføring av CDK 4/6 hemmere, sammenlignet med pasienter diagnostisert og fulgt opp før innføring av CDK 4/6 hemmere ($P = 0.003$). Det kan ikke utelukkes at andre behandlinger enn CDK 4/6 hemmere har bidratt til redusert dødelighet blant stadium IV hormonreseptor-positiv HER2-negativ brystkreftpasienter.

Innføring av CDK 4/6 hemmere i Norge har trolig gitt bedre overlevelse for kvinner med metastatisk hormonreseptor-positiv HER2-negativ brystkreft. Ribociclib har trolig bedre effekt enn palbociklib på overlevelse inntil 4 år etter behandlingsoppstart. Abemaciclib ser ut til å ha lik effekt som ribociclib på overlevelse inntil 1,5 år etter behandlingsoppstart.

Referanse

1. Grinshpun A, Tolane SM, Burstein HJ, Jeselsohn R, Mayer EL. The dilemma of selecting a first line CDK4/6 inhibitor for hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2023;9(1):15.