

Oppdatert rapport

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

Analyser utført av

Cassia Trewin-Nybråten, Ph.d.

Kreftregisteret

Skreddersydd statistikk utarbeidet i henhold til helseregisterlovens paragraf 19, tredje ledd

På bestilling av Sykehusinnkjøp

19. juni 2024



Innhold

Sammendrag	3
Materialer og metoder	4
Datamateriale	4
Pasientpopulasjon – CDK 4/6 kohort	4
Historisk kohort	6
Statistiske metoder	6
Resultater	7
Dato for første utlevering av CDK 4/6 hemmere	8
Antall utleveringer per måned	9
Alder ved første utlevering av CDK 4/6 hemmere	10
Tid til første utlevering av CDK 4/6 hemmere	11
Behandlingslengde	12
Totaloverlevelse	13
Relativ overlevelse.....	15
Relativ risiko for eksess død	17
Historisk kohort	18
Oppsummering.....	20

Sammendrag

Bakgrunn: Denne analysen er en oppdatering av rapporten «*Effekten av ribociclib, palbociclib og abemaciclib på overlevelse av metastatisk HR-positiv HER2-negativ (HR+HER2-) brystkreft: real world analyse fra Norge*», heretter referert til som «Rapport 1», som ble levert til Sykehusinnkjøp den 21. november 2023. Analysen ble oppdatert for å få med flere pasienter og lengre observasjonstid. Målet med analysen var å sammenligne overlevelse av metastatisk HR+HER2- brystkreftpasienter som hadde fått utlevert CDK 4/6 hemmere (ribociclib, palbociclib eller abemaciclib) i 2019–2023 i Norge.

Materiale og metoder: Data fra Kreftregisteret inkluderte brystkreftpasienter diagnostisert i 2009–2023, utleveringer fra H-resept i 2019–2023, og pasientens status (bosatt, død, emigrert) per 30.4.2024. Pasientpopulasjon inkluderte 914 kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved første utlevering av CDK 4/6 hemmere; 334 pasienter hadde stadium IV ved diagnose, og 580 pasienter hadde progrediert til metastatisk sykdom etter primær diagnose.

Sammenligning av pasientoverlevelse ble gjort på to måter. I den ene analysen ble pasientene gruppert etter hvilken CDK 4/6 hemmer som de fikk utlevert ved oppstart («per protokoll»). I den andre analysen ble pasientene gruppert etter hvilken CDK 4/6 hemmer som skulle ha vært valgt basert på anbudsvinner ved oppstart («Intention-To-Treat»).

Totaloverlevelse ble sammenlignet med Kaplan-Meier estimer; aldersjustert relativ overlevelse ble estimert med Pohar Perme metode; og eksess hasard ratio (EHR) 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: Resultatene fra Rapport 1 viste at pasienter som hadde fått utlevert palbociclib hadde 42 % høyere estimert dødelighet sammenlignet med pasienter som hadde fått utlevert ribociclib (Per protokoll: $p = 0.082$). I den oppdaterte analysen var estimert dødelighet 33 % høyere for palbociclib versus ribociclib i populasjonen totalt (Per protokoll: $p = 0.054$).

Andel pasienter som startet på CDK 4/6 hemmer som var anbudsvinner var 64 % for ribociclib, 95 % for palbociclib, og 77 % for abemaciclib. I «intention-to-treat» analysene var det ingen dødelighetsforskjell mellom palbociclib og ribociclib i populasjonen totalt (Intention-To-Treat: $p = 0.618$) eller blant pasienter som hadde progrediert til metastatisk sykdom (Intention-To-Treat: $p = 0.593$). Blant pasienter som hadde stadium IV ved diagnose var derimot estimert dødelighet 53–59 % høyere for palbociclib versus ribociclib, både når pasienter var gruppert per protokoll (EHR = 1.59; 0.96–2.63; $P = 0.071$) og per anbudsvinner (EHR = 1.53; 0.95–2.47; $P = 0.082$). Det var ingen dødelighetsforskjeller for abemaciclib versus ribociclib i noen av analysene.

Etter innføring av CDK 4/6 hemmere, hadde stadium IV HR+HER2- brystkreftpasienter totalt sett 34 % lavere dødelighet enn pasienter som var diagnostisert og fulgt opp før innføring av CDK 4/6 hemmere i Norge, uavhengig av om pasientene fikk utlevert CDK 4/6 hemmere eller ikke ($P < 0.001$).

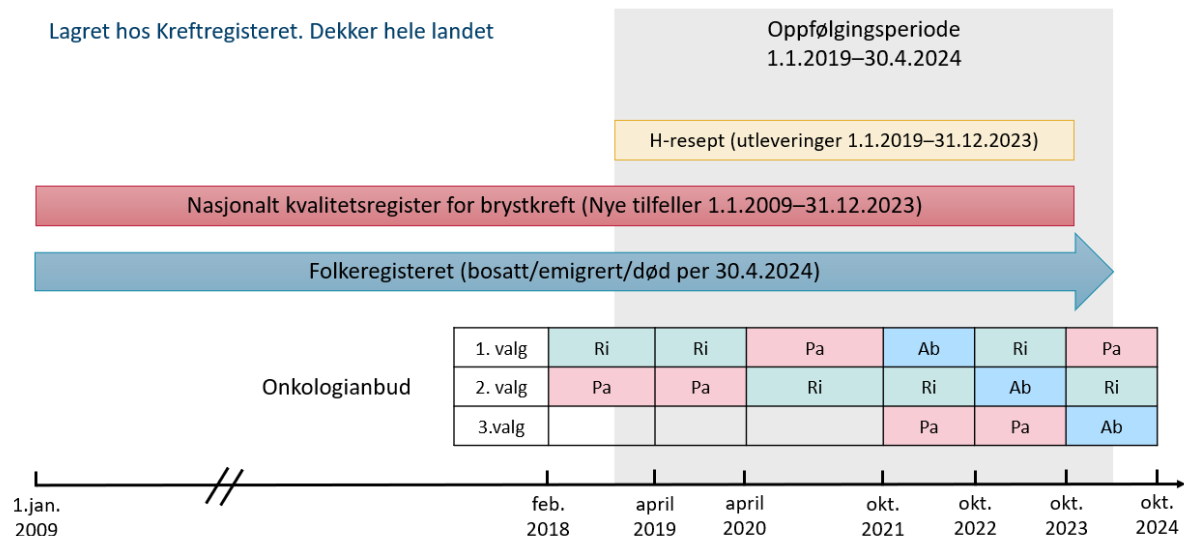
Konklusjon: Innføring av CDK 4/6 hemmere i Norge har trolig gitt bedre overlevelse for kvinner med metastatisk hormonreseptor-positiv HER2-negativ brystkreft. Det var ingen forskjell i dødelighet mellom CDK 4/6 hemmerne i populasjonen totalt, eller blant pasienter som hadde progrediert til metastatisk sykdom etter primær diagnose. For stadium IV HR+HER2- brystkreftpasienter, var palbociclib assosiert med over 50 % høyere dødelighet sammenlignet med ribociclib.

Materialer og metoder

Datamateriale

Analyser ble utført på data som er rutinemessig lagret og kvalitetssikret i Kreftregisteret. Datakildene inkluderte nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft, H-resept, og Folkeregisteret. Sammenlignet med Rapport 1, hadde det oppdaterte datasettet en ekstra årgang med inklusjon av pasienter (2023), ni måneder ekstra med H-resept utleveringer (april – desember 2023), og seks måneder ekstra med oppfølging for emigrasjon eller død (november 2023 – april 2024).

Data i analysen



Pasientpopulasjon – CDK 4/6 kohort

Pasientpopulasjonen inkluderte kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft som hadde fått utlevert CDK 4/6 hemmere etter registrert metastatisk sykdom.

Pasienter ble gruppert både etter hvilken CDK 4/6 hemmer som de startet på, såkalt «Per Protokoll», og etter hvilken CDK 4/6 hemmer som var anbudsnummer ved oppstart, såkalt «Intention To Treat».

I Rapport 1 ble pasienter som byttet CDK 4/6 hemmere ekskludert. I den oppdaterte analysen ble disse pasientene ikke ekskludert, men klassifisert i den gruppen av CDK 4/6 hemmere som ble gitt ved start av behandling («per protokoll»), eller i den gruppen som de skulle tilhørt basert på andbudsnummer («Intention-to-treat»).

De resterende eksklusjonskriterier ble beholdt. Totalt ble 914 kvinner inkludert i den oppdaterte populasjonen, sammenlignet med 584 kvinner i Rapport 1 (tabell 1).

Tabell 1. CDK 4/6 kohort inklusjoner og eksklusjoner.

Inklusjoner og eksklusjoner	Totalt	Utlevert («Per Protokoll»)			Anbudsvinner («Intention To Treat»)		
		Ribociclib	Palbociklib	Abemaciclib	Ribociclib	Palbociklib	Abemaciclib
Alle pasienter som hentet ut CDK 4/6 hemmere, 1.1.2019–31.12.2023.	2191 (100 %)	688 (100 %)	1124 (100 %)	379 (100 %)	1184 (100 %)	599 (100 %)	408 (100 %)
Eksklusjoner							
HR-negativ eller HER2-positiv	64 (2.9 %)	20 (2.9 %)	34 (3.0 %)	10 (2.6 %)	37 (3.1 %)	15 (2.5 %)	12 (2.9 %)
Diagnostisert før 2009 (usikker HR, HER2 og metastatisk status)	508 (23.2 %)	131 (19.0 %)	318 (28.3 %)	59 (15.6 %)	324 (27.4 %)	134 (22.4 %)	50 (12.3 %)
Ikke registrert metastatisk sykdom ved første utlevering	386 (17.6 %)	185 (26.9 %)	145 (12.9 %)	56 (14.8 %)	174 (14.7 %)	109 (18.2 %)	103 (25.2 %)
Metastatisk sykdom registrert <u>før 1.1.2019</u> (kunne ha fått utlevert CDK 4/6 hemmere i 2018)	319 (14.6 %)	89 (12.9 %)	209 (18.6 %)	21 (5.5 %)	265 (22.4 %)	43 (7.2 %)	11 (2.7 %)
Oppdatert populasjon	914 (41.7 %)	263 (38.2 %)	418 (37.2 %)	233 (61.5 %)	384 (32.4 %)	298 (49.7 %)	232 (56.9 %)
Av disse:							
Byttet CDK 4/6 hemmer etter oppstart	158 (7.2 %)	58 (8.4 %)	38 (3.4 %)	62 (16.4 %)	73 (6.2 %)	28 (4.7 %)	57 (14.0 %)
Oppstart CDK 4/6 hemmer april–des 2023	172 (7.9 %)	100 (14.5 %)	58 (5.2 %)	14 (3.7 %)	120 (10.1 %)	52 (8.7 %)	0 (0 %)
Original populasjon fra Rapport 1	584 (26.7 %)	105 (15.3 %)	322 (28.6 %)	157 (41.4 %)	191 (16.1 %)	218 (36.4 %)	175 (42.9 %)

Historisk kohort

For å vurdere om det har vært en overlevelsesegevinst etter innføring av CDK 4/6 hemmere totalt sett, 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 2).

Tabell 2. Historisk kohort med stadium IV HR+HER2- brystkreftpasienter (N = 1199).

Populasjon	Diagnoseår	Antall pasienter
Før innføring av CDK 4/6 hemmere	2010–2013	230
Blandet gruppe	2014–2018	438
Etter innføring av CDK 4/6 hemmere	2019–2023	531

Statistiske metoder

Deskriptive statistikk med chi-squared test og Wilcoxon rank-sum test ble brukt for å vurdere om CDK 4/6 gruppene var sammenlignbare med hensyn til pasient- og tumorkarakteristika.

For behandlingslengde ble det beregnet Kaplan-Meier estimerer av andel pasienter som fortsatt gikk på behandling etter tid siden første utlevering. Først, ble kun pasienter med minst to år observasjonstid inkludert, og andel pasienter som gikk på behandling var estimert opp til to år etter første utlevering. Dette var for å ikke ha død eller endt oppfølging (30. april 2024) som konkurrerende utfall for aktivt slutt på behandling. Deretter ble alle pasienter og all observasjonstid inkludert, og andel pasienter som fortsatt gikk på behandling ble estimert med sensurering for død eller endt oppfølging innen 77 dager etter siste utlevering. Sytti syv dager representerer 21 dager behandling per utlevering, samt potensielt 56 dagers behandlingspause på grunn av toksisitet.

Totaloverlevelse tar ikke hensyn til eventuelle forskjeller mellom grupper i prognostiske faktorer. Det ble derfor beregnet aldersjustert relativ overlevelse (Pohar Perme metode) og utført en regresjonsanalyse for å sammenligne eksess dødelighet på grunn av brystkreft (eksess hasard ratio) mellom CDK 4/6 grupper, justert for mulige konfunderende faktorer.

Den endelige modellen inkluderte CDK 4/6 hemmer, alder og stadium. Øvrige karakteristika som ble vurdert, men ikke var konfunderende faktorer, inkluderte diagnoseår, behandlingsoppstartsår og tidligere kirurgisk- og medikamentell behandling. Vi hadde ikke data om komorbiditet eller endokrinbehandling.

Analyser ble utført både per protokoll og per anbudsvinner.

Resultater

Analysen inkluderte 914 pasienter; 334 pasienter (37 %) hadde stadium IV ved diagnose og 580 pasienter (63 %) hadde progrediert til metastatisk sykdom etter primær diagnose. Medianalder ved oppstart av CDK 4/6 hemmere var på 64 år.

Gruppene var sammenlignbare i forhold til alder ved oppstart av CDK 4/6 hemmere, tid fra registrert metastatisk sykdom til oppstart, stadium ved diagnose, tidligere kirurgisk behandling og tidligere medikamentell behandling gitt fra og med 2019, både når CDK 4/6 hemmere var gruppert per protokoll og per anbudsvinner. Behandlingslengde (tid fra første til siste registrert utlevering) var lengre for palbociclib enn for ribociclib og abemaciclib.

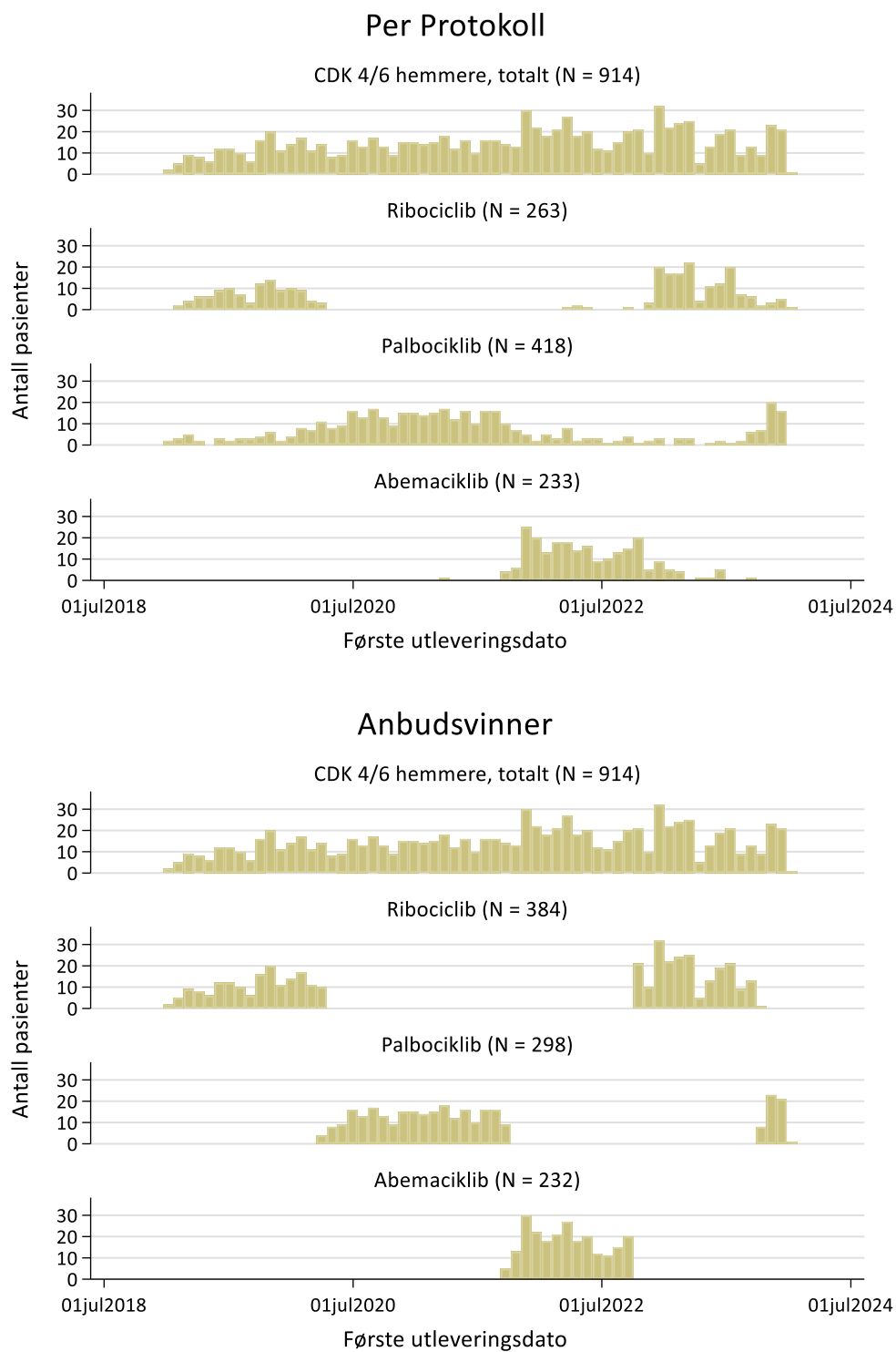
Andel pasienter som startet på førstevalg i anbudsrankingeringen var høyere da palbociclib var anbudsvinner (95 %) enn da ribociclib (64 %) og abemaciclib (77 %) var anbudsvinnere (χ^2 $p < 0.001$), se tabell 3.

Tabell 3. Pasient og tumorkarakteristikk blant kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved første utlevering av CDK 4/6 hemmere, 2019–2023 (N = 914).

Karakteristikk	Ribociclib	Palbociclib	Abemaciclib
Per protokoll, totalt	263 (100 %)	418 (100 %)	233 (100 %)
Oppfølgingstid, median (maksimum) måneder	37 (160)	65 (162)	52 (80)
Behandlingstid, median (maksimum) måneder	6 (58)	9 (61)	6 (27)
Alder ved oppstart CDK 4/6 hemmere, median (standardavvik) år	63 (12)	65 (13)	64 (12)
Stadium ved diagnose			
Stadium IV	105 (40 %)	152 (36 %)	77 (33 %)
Stadium I-III, progrediert i forløpet	158 (60 %)	266 (64 %)	156 (67 %)
Anbudsvinner, totalt	384 (100 %)	298 (100 %)	232 (100 %)
Oppfølgingstid, median (maksimum) år	39 (162)	71 (124)	59 (78)
Behandlingstid, median (maksimum) dager	6 (61)	7 (45)	9 (29)
Alder ved oppstart CDK 4/6 hemmere, median (standardavvik)	62 (12)	64 (13)	66 (12)
Stadium ved diagnose			
Stadium IV	138 (36 %)	112 (38 %)	84 (36 %)
Stadium I-III, progrediert i forløpet	246 (64 %)	186 (62 %)	148 (64 %)
Startet på CDK 4/6 hemmer som var anbudsvinner			
Ja	247 (64 %)	284 (95 %)	179 (77 %)
Nei	137 (36 %)	14 (5 %)	53 (23 %)

Dato for første utlevering av CDK 4/6 hemmere

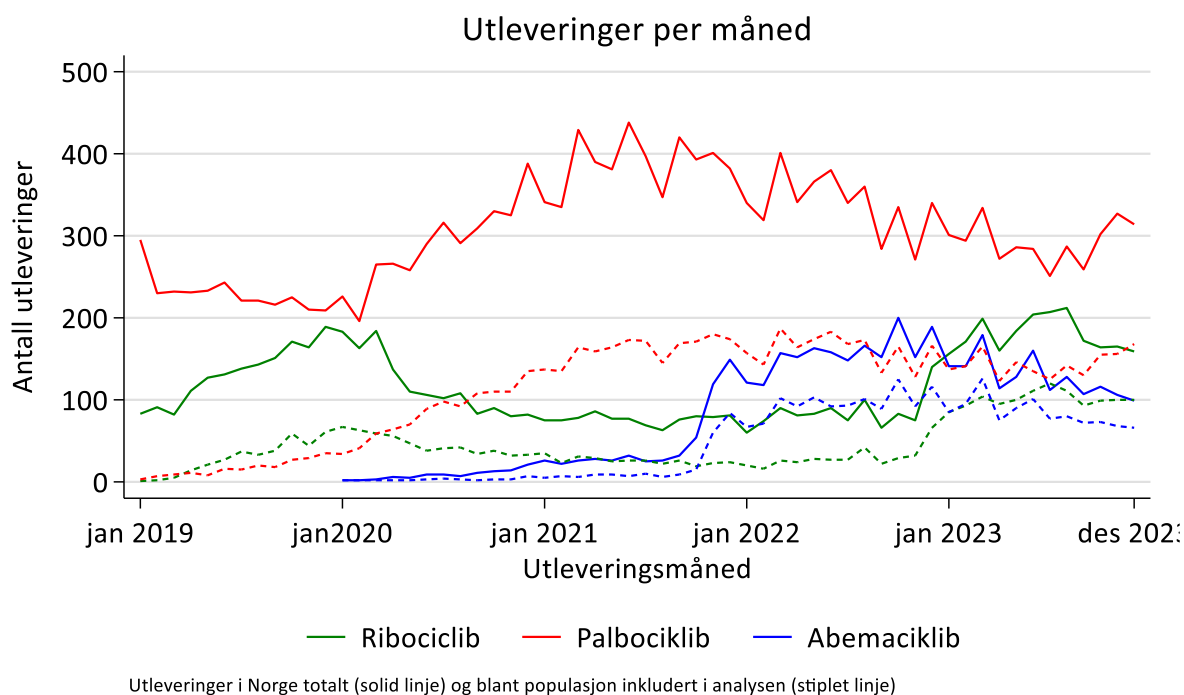
Figur 1 viser oppstartsdata for populasjon gruppert både per protokoll og per anbudsvinner.



Figur 1. Første utleveringsdato av CDK 4/6 hemmere. Kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved første utlevering i 2019–2023 (N = 914).

Antall utleveringer per måned

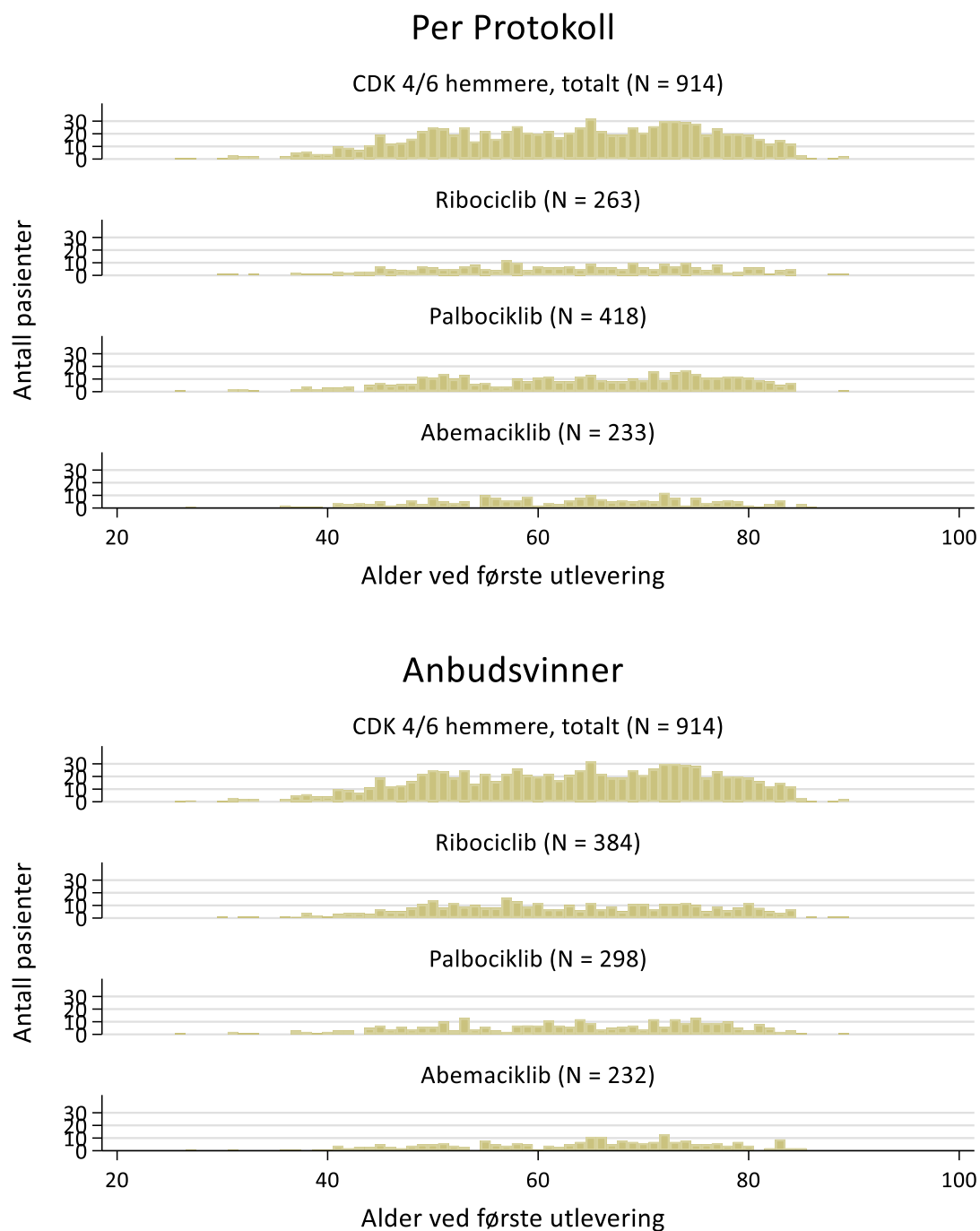
Figur 2 viser antall utleveringer av CDK 4/6 hemmere per måned til brystkreftpasienter i Norge totalt (heltrukken linje) og til pasienter som er inkludert i analysen (stiplet linje). Differansen i antall leveringer mellom pasienter totalt og pasienter inkludert i analysen er størst i starten av perioden fordi mange pasienter som hadde utleveringer i 2019 ble ekskludert på grunn av en metastatisk diagnose før 2019 (kunne ha begynt behandling med CDK 4/6 hemmere i 2018).



Figur 2. Antall utleveringer av CDK 4/6 hemmere per måned blant brystkreftpasienter i Norge totalt (N = 2191) og blant pasienter inkludert i analysen (N = 914).

Alder ved første utlevering av CDK 4/6 hemmere

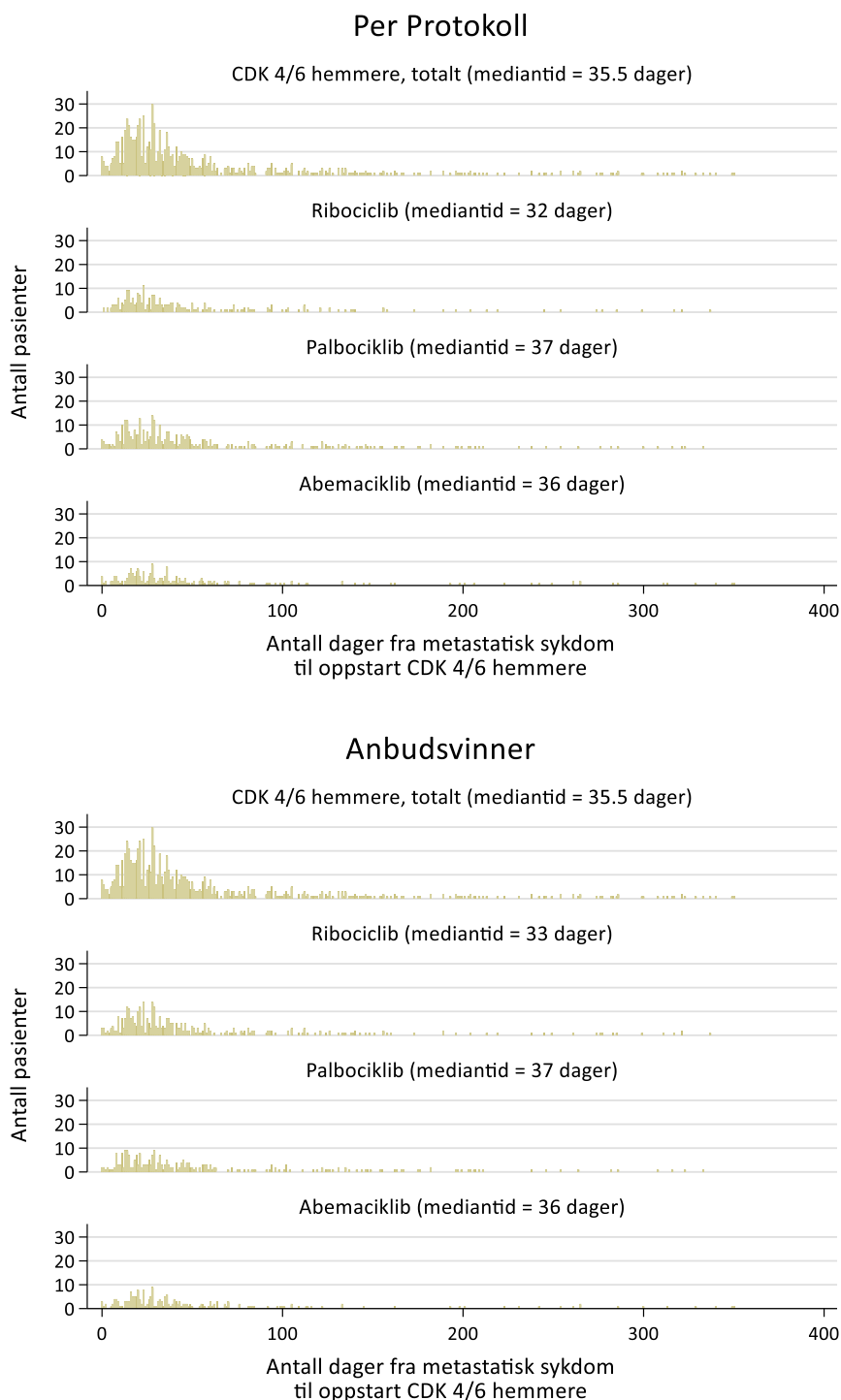
Pasientgruppene var ikke signifikant forskjellig i forhold til fordeling av alder ved oppstart av CDK 4/6 hemmere (Wilcoxon rank-sum test $P > 0.05$ for alle sammenligninger).



Figur 3. Alder ved første utlevering av CDK 4/6 hemmere. Kvinner med metastatisk HR+HER2-brystkreft ved første utlevering, 2019–2023 (N = 914).

Tid til første utlevering av CDK 4/6 hemmere

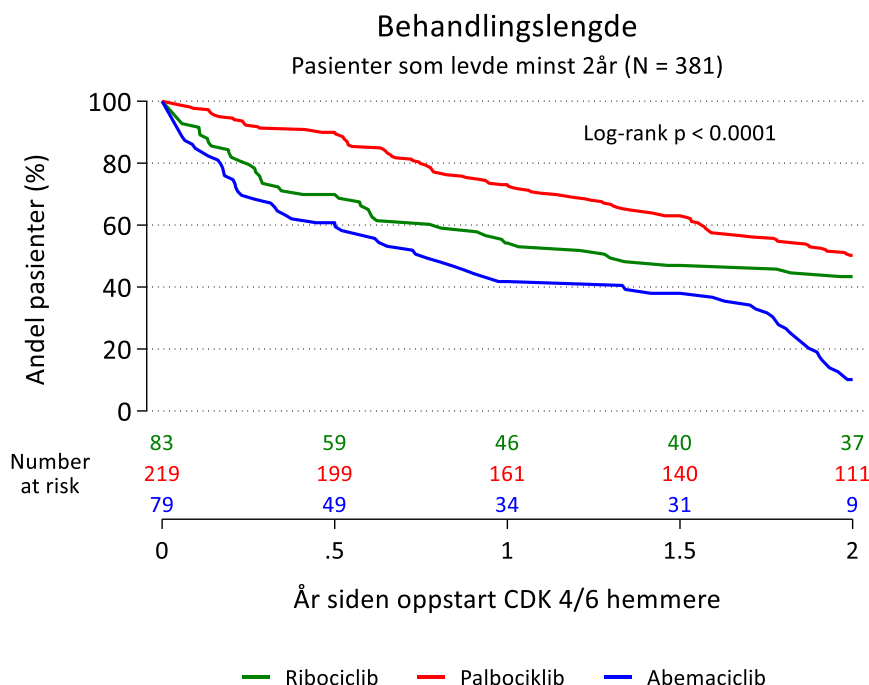
Mediantid fra registrert metastatisk sykdom til første utlevering av CDK 4/6 hemmere var på 35 dager for hele pasientpopulasjonen (figur 4). Tid til oppstart av CDK 4/6 hemmere var ikke signifikant forskjellig mellom pasientgrupper (Wilcoxon rank-sum test $P > 0.05$ for alle sammenligninger).



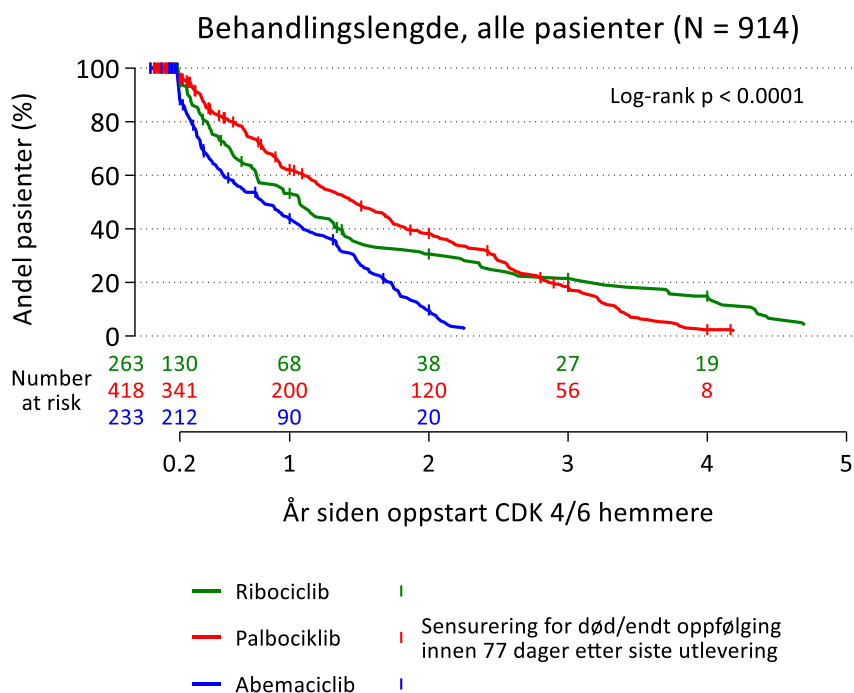
Figur 4. Antall dager fra første registrering av metastatisk sykdom til første utlevering av CDK 4/6 hemmere. Kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved første utlevering, 2019–2023 (N = 914). Dato for metastatisk sykdom var diagnosedato for pasienter som var stadium IV ved diagnose, eller dato for utredning av metastase (biopsi eller bildediagnostikk) for pasienter som hadde progrediert til metastatisk sykdom etter diagnoseperioden.

Behandlingslengde

Pasienter sto lengre på Palbociclib enn ribociclib eller abemaciclib blant pasienter som levde i minst to år (figur 5a). Andelen pasienter som fortsatt gikk på behandling etter to år 43 % for ribociclib, 50 % for palbociclib, og 10 % abemaciclib. Da alle pasienter og all observasjonstid ble inkludert, var andel pasienter som fortsatt gikk på behandling etter 3 år cirka 20 % for Ribociclib og Palbociclib (figur 5b).



Figur 5a. Andel pasienter som fortsatt gikk på behandling blant pasienter som levde i minst to år etter oppstart med CDK 4/6 hemmere, 2019–2023 (N = 381).



Figur 5b. Andel pasienter som fortsatt gikk på behandling. Sensurering for død eller endt oppfølging innen 77 dager etter siste utlevering av CDK 4/6 hemmere, 2019–2023 (N = 914).

Totaloverlevelse

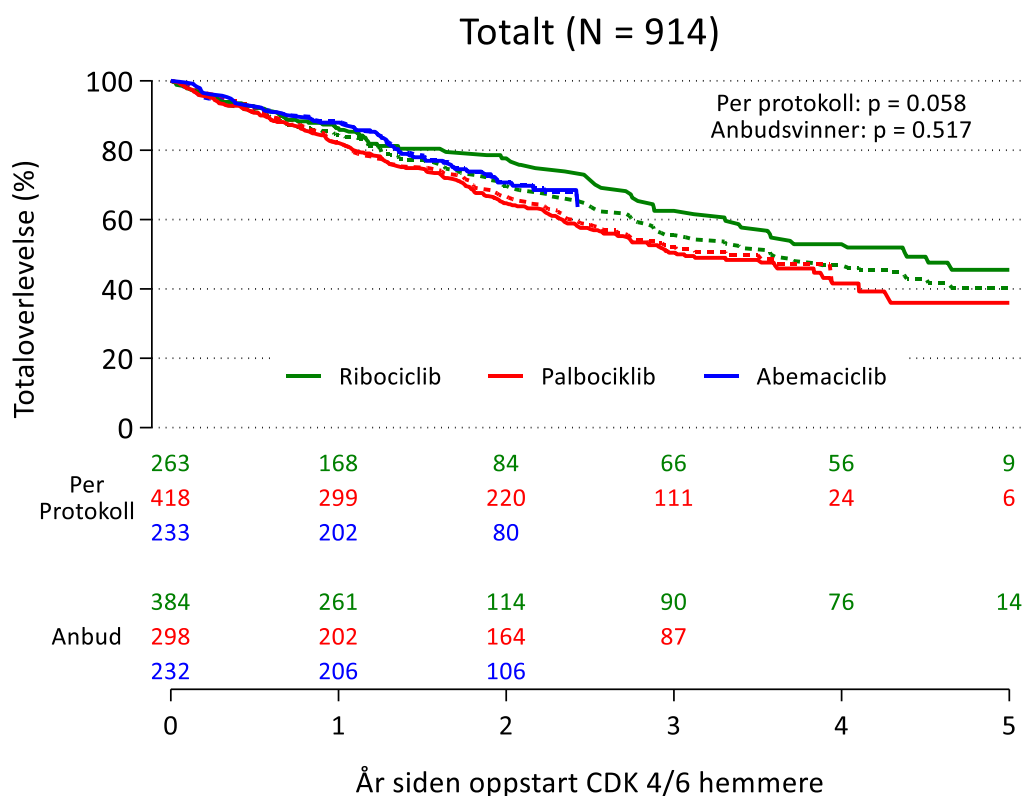
Den ujustert totaloverlevelse var likere mellom CDK 4/6 grupper når pasienter var gruppert etter anbudsvinner ($p = 0.517$) enn per protokoll ($p = 0.058$). Dette var hovedsakelig fordi totaloverlevelsen var lavere for ribociclib i analyser hvor pasienter var gruppert etter anbudsvinner enn når pasienter var gruppert per protokoll (figur 6a).

Lavere overlevelse for ribociclib gruppert per anbudsvinner enn per protokoll kan ha sammenheng med at kun 64 % av pasienter startet på ribociclib i perioden hvor ribociclib var anbudsvinner. To mulige forklaringer kan være:

- Overlevelse per anbudsvinner er underestimert for ribociclib fordi en tredjedel av pasienter i denne gruppen har fått palbociclib som har dårligere effekt på overlevelse.
- Overlevelse per protokoll er overestimert for ribociclib fordi pasienter med dårligst prognose har kontraindikasjon mot ribociclib og har fått palbociclib istedenfor.

Dersom alternativ (b) stemmer, og pasienter med dårligst prognose har begynt på palbociclib istedenfor ribociclib, inngår pasienter med dårligst prognose i gruppen palbociclib per protokoll (heltrukken rød linje i figur 6a). Da burde overlevelse for palbociclib per protokoll (heltrukken rød linje) være lavere enn per anbudsvinner (stiplet rød linje) (det motsatte av ribociclib).

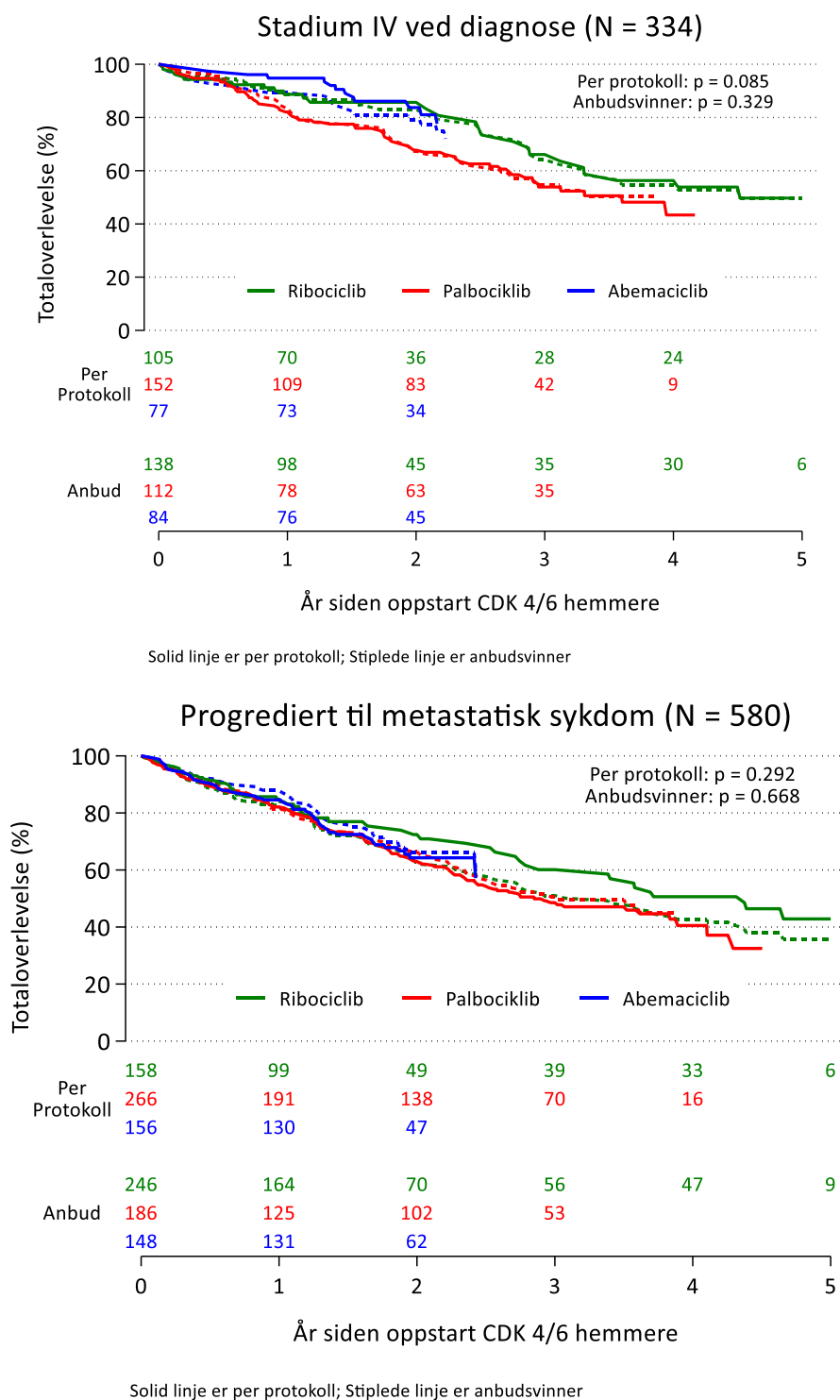
Det bør understrekes at disse er kun forslag til mulige forklaringer.



Solid linje er per protokoll; Stiplede linje er anbudsvinner

Figur 6a. Kaplan-Meier estimer på totaloverlevelse etter første utlevering av CDK 4/6 hemmere. Kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved behandlingsoppstart, 2019-2023 (N = 914). Estimert per protokoll (solid linje) og per anbudsvinner (stiplede linje)

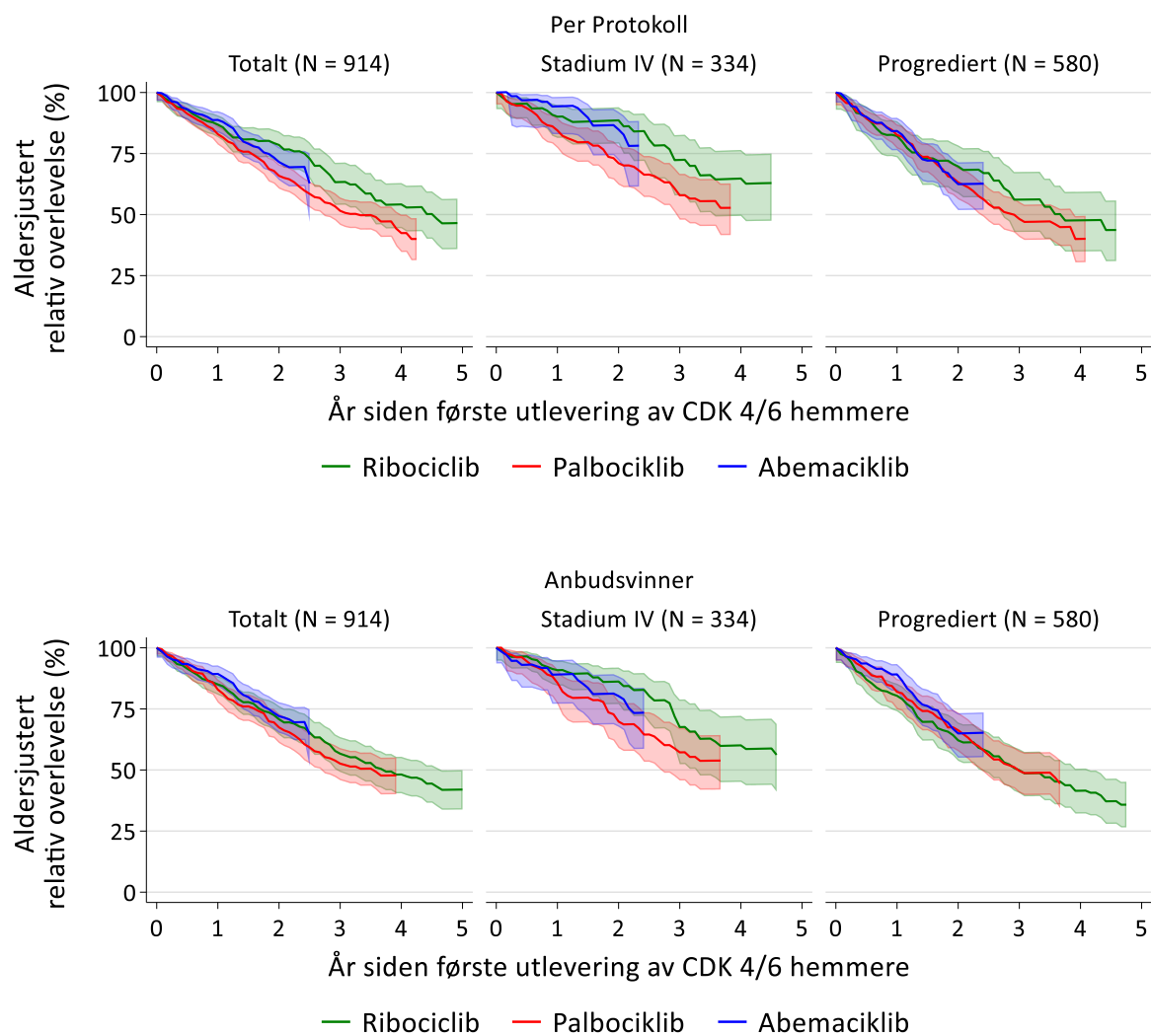
Totaloverlevelsen ble også vurdert separat etter stadium (figur 6b). For stadium IV pasienter, var totaloverlevelsen lavere for palbociklib enn for ribociklib, både per protokoll og per anbudsvinner. For pasienter som hadde progrediert til metastatisk sykdom, var det derimot ingen forskjell i totaloverlevelsen når pasienter var gruppert per anbudsvinner.



Figur 6b. Kaplan-Meier estimater på totaloverlevelse, per protokoll (solide linjer) og anbudsvinner (stiplede linjer), 2019–2023 (N = 914).

Relativ overlevelse

Relativ overlevelse fulgte samme mønster som totaloverlevelse, med mindre forskjell i relative overlevelse mellom CDK 4/6 hemmere når pasienter var gruppert etter anbudsvinner enn per protokoll (figur 7, tabell 4). For pasienter som hadde progrediert til metastatisk sykdom, var det ingen forskjell mellom CDK 4/6 hemmere, hverken per protokoll eller per anbudsvinner.



Figur 7. 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 = 914).

Tabell 4. 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 = 914).

Gruppe	År siden første utlevering	Ribociclib (N = 105) RS % (95% KI)	Palbociclib (N = 322) RS % (95% KI)	Abemaciclib (N = 157) RS % (95% KI)
Per protokoll				
Totalt	1	86,9 (81,7–90,6)	82,9 (78,7–86,4)	88,8 (83,7–92,3)
	2	78,5 (71,4–84,0)	65,9 (60,6–70,6)	71,5 (64,2–77,7)
	3	63,3 (54,0–71,3)	51,5 (45,8–57,0)	
Stadium IV ved diagnose	1	90,1 (81,4–94,9)	84,5 (77,3–89,5)	94,3 (82,9–98,2)
	2	88,6 (79,1–94,0)	71,0 (62,3–78,1)	84,8 (72,1–92,1)
	3	72,4 (57,9–82,6)	57,9 (47,9–66,6)	
Progrediert til metastatisk sykdom i forløpet	1	82,2 (73,5–88,2)	82,6 (77,0–86,9)	84,2 (76,4–89,6)
	2	69,7 (58,6–78,4)	63,2 (56,3–69,3)	62,5 (51,8–71,4)
	3	56,1 (42,9–67,5)	48,2 (40,8–55,2)	

Anbudsvinner				
Totalt	1	85,0 (80,8–88,4)	82,9 (77,6–87,1)	89,3 (84,3–92,8)
	2	70,8 (64,4–76,2)	67,4 (61,0–73,0)	72,0 (65,2–77,7)
	3	56,7 (49,2–63,5)	52,6 (45,8–59,0)	
Stadium IV ved diagnose	1	90,9 (84,5–94,7)	85,7 (77,1–91,2)	89,1 (77,1–95,0)
	2	86,2 (77,0–91,9)	69,8 (59,0–78,3)	80,3 (67,7–88,3)
	3	67,6 (52,4–78,8)	57,2 (45,7–67,2)	
Progrediert til metastatisk sykdom i forløpet	1	80,4 (74,0–85,3)	82,0 (74,8–87,2)	89,1 (82,5–93,4)
	2	62,1 (53,8–69,4)	66,2 (57,7–73,5)	65,0 (55,0–73,2)
	3	49,9 (40,6–58,5)	49,7 (40,7–58,0)	

Relativ risiko for eksess død

I Rapport 1, hadde pasienter som hadde fått utlevert palbociklib 42 % høyere dødelighet sammenlignet med ribociclib (EHR = 1.42; 0.96–1.73; $p = 0.082$) etter justering for alder og stadium. I denne oppdaterte analysen, med lengre oppfølgingstid og flere pasienter, var estimert dødelighetsforskjellen redusert til 33 % (EHR = 1.33; 1.00–1.77; $p = 0.054$) (tabell 5, per protokoll totalt). Den oppdaterte analysen inkluderte pasienter som byttet CDK 4/6 hemmer etter oppstart, men dette hadde lite å si for estimatene (EHR endret fra 1.30 til 1.33 for palbociklib, og fra 1.07 til 1.06 for abemaciklib).

Da pasientene ble stratifisert etter stadium, var dødelighetsforskjellene større blant pasienter som hadde stadium IV ved diagnose, enn blant pasienter som hadde progrediert til metastatisk sykdom. Blant stadium IV pasienter, var estimert eksess dødelighet høyere (men ikke statistisk signifikant) for palbociklib enn for ribociclib, både per protokoll (EHR = 1.59; 0.96–2.63; $p = 0.071$) og per anbudsvinner (EHR = 1.53; 0.95–2.47; $p = 0.082$). For pasienter som hadde progrediert til metastatisk sykdom, var det ingen dødelighetsforskjeller mellom CDK 4/6 hemmere, hverken per protokoll eller per anbudsvinner.

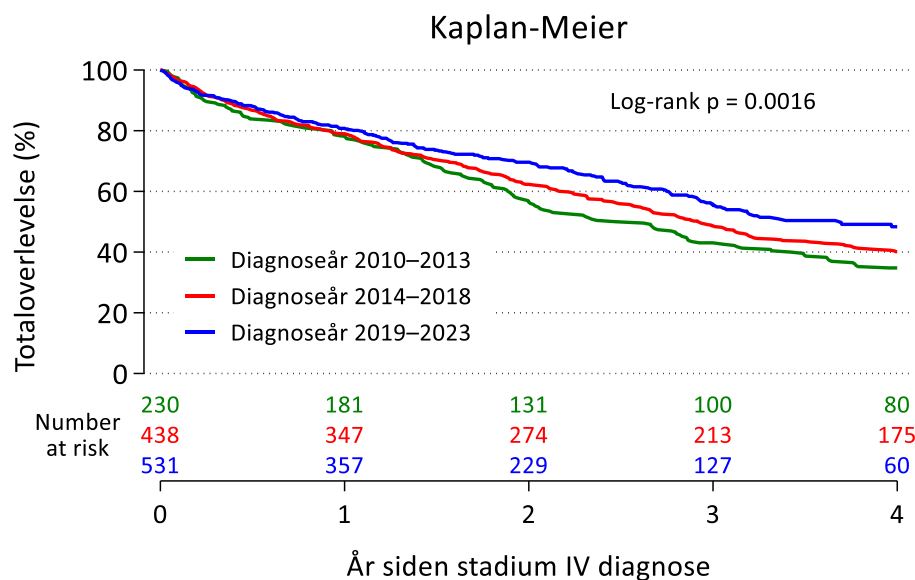
Tabell 5. Relativ risiko for død på grunn av metastatisk HR+HER2- brystkreft. Kvinner med metastatisk HR+HER2- brystkreft ved første utlevering, 2019-2023 (N = 914). Eksess hasard ratio (EHR) med 95 % konfidens intervaller (KI), justert for alder og stadium.

Gruppe	Per protokoll	Pasienter / Død	EHR (95% KI)	P
Totalt	Ribociclib	263 / 78	1.00 (ref.)	
	Palbociklib	418 / 185	1.33 (1.00–1.77)	0.054
	Abemaciklib	233 / 64	1.06 (0.74–1.53)	0.738
Stadium IV ved diagnose	Ribociclib	105 / 27	1.00 (ref.)	
	Palbociklib	152 / 61	1.59 (0.96–2.63)	0.071
	Abemaciklib	77 / 13	0.73 (0.35–1.54)	0.412
Progrediert til metastatisk sykdom i forløpet	Ribociclib	158 / 51	1.00 (ref.)	
	Palbociklib	266 / 124	1.22 (0.86–1.73)	0.257
	Abemaciklib	156 / 51	1.18 (0.78–1.79)	0.437

Gruppe	Anbudsvinner	Pasienter / Død	EHR (95% KI)	P
Totalt	Ribociclib	384 / 133	1.00 (ref.)	
	Palbociklib	298 / 125	1.07 (0.82–1.39)	0.618
	Abemaciklib	232 / 69	0.86 (0.63–1.19)	0.363
Stadium IV ved diagnose	Ribociclib	138 / 36	1.00 (ref.)	
	Palbociklib	112 / 45	1.53 (0.95–2.47)	0.082
	Abemaciklib	84 / 20	0.93 (0.50–1.71)	0.810
Progrediert til metastatisk sykdom i forløpet	Ribociclib	246 / 97	1.00 (ref.)	
	Palbociklib	186 / 80	0.92 (0.67–1.26)	0.593
	Abemaciklib	148 / 49	0.84 (0.58–1.21)	0.341

Historisk kohort

Totaloverlevelse har forbedret seg over tid for pasienter diagnostisert med stadium IV HR+HER2- brystkreft (P = 0.0016) (figur 8). Dødeligheten var 34 % 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 6).



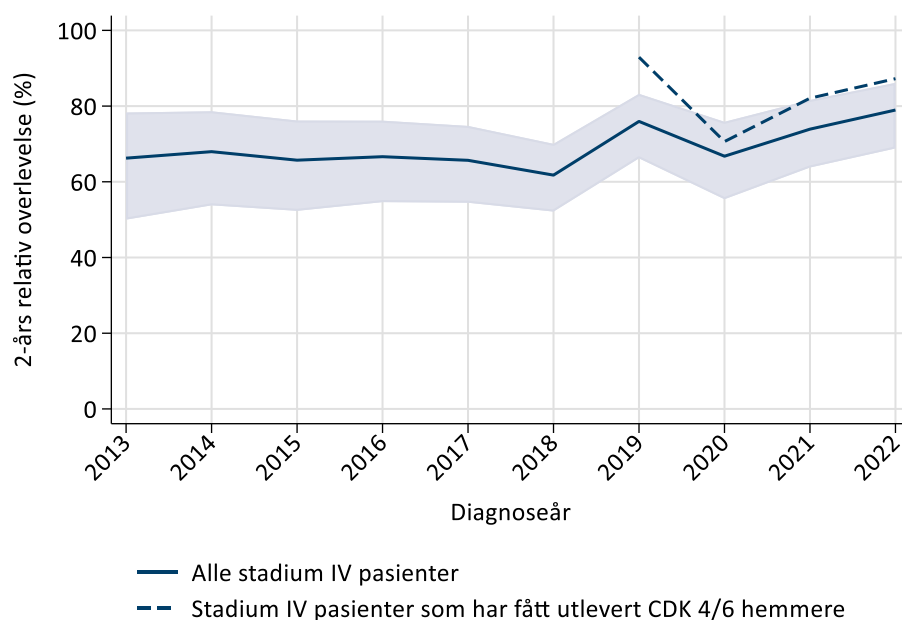
Figur 8. Kaplan-Meier estimater på totaloverlevelse av stadium IV HR+HER2- brystkreftpasienter diagnostisert før og etter innføring av CDK 4/6 hemmere, 2010–2023 (N = 1199).

Tabell 6. 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, 2010–2023 (N = 1199). 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	150	1 (ref.)	
Blandet gruppe (diagnoseår 2014–2018)	438	262	0.86 (0.69–1.07)	0.172
Etter innføring av CDK 4/6 hemmere (diagnoseår 2019–2023)	531	194*	0.66 (0.52–0.83)	< 0.001

*De fleste diagnostisert i 2019–2023 har under 4 år oppfølging

Figur 9 viser aldersstandardisert 2-års relativ overlevelse for pasienter som hadde stadium IV ved diagnose i løpet av de siste 10 årene i Norge. To-års relativ overlevelse var stabilt frem til 2018, og har deretter økt etter innføring av CDK 4/6 hemmere i Norge, med en nedgang i 2020 når mesteparten av pasientene som hadde fått utlevert CDK 4/6 hemmere fikk Palbociklib (tabell 7).



Figur 9. Aldersstandardisert to-års relativ overlevelse blant stadium IV HR+HER2- brystkreftpasienter, fordelt på diagnoseår, 2013–2022 i Norge (N = 901).

Den solide linjen viser overlevelse for alle stadium IV pasienter i Norge, og den stiplede linjen viser overlevelse for stadium IV pasienter som hadde fått utlevert CDK 4/6 hemmere.

Tabell 7. Antall stadium IV pasienter som hadde fått utlevert CDK 4/6 hemmere, fordelt på diagnoseår, 2019–2022 (N = 414).

CDK 4/6 hemmer	Antall Stadium IV pasienter			
	2019	2020	2021	2022
Ribociclib	31	5	< 5	23
Palbociklib	22	44	35	9
Abemaciklib	0	< 5	29	30
Ingen	49	43	40	50

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 diagnostisert med stadium IV hormonreseptor-positiv HER2-negativ brystkreft.

I Rapport 1, som inkluderte pasienter med behandlingsoppstart i 2019–2022, var dødeligheten 42 % høyere for pasienter som hadde fått utlevert palbociklib sammenlignet med pasienter som hadde fått utlevert ribociclib (per protokoll: $P = 0.082$). I den oppdaterte analysen, med flere pasienter og lengre oppfølgingstid, var estimert dødelighetsforskjellen noe mindre (33%) (per protokoll: $p = 0.054$) for pasienter med behandlingsoppstart i 2019–2023.

Pasienter var gruppert etter hvilken CDK 4/6 hemmer de startet på («Per protokoll») og hvilken CDK 4/6 hemmer som var anbudsvinner ved oppstart («Intention-To-Treat»). For stadium IV pasienter, var estimert dødelighet over 50 % høyere for palbociklib versus ribociclib, både når pasienter var gruppert per protokoll ($P = 0.071$) og per anbudsvinner ($P = 0.082$). For pasienter som hadde progrediert til metastatisk sykdom før oppstart av CDK 4/6 hemmere, var det derimot ingen dødelighetsforskjeller mellom CDK 4/6 gruppene, hverken per protokoll eller per anbudsvinner.

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, med 34 % lavere dødelighet inntil fire år etter diagnose etter innføring av CDK 4/6 hemmere, sammenlignet med før ($P < 0.001$). Det kan imidlertid ikke utelukkes at andre faktorer enn innføring av 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 fire år for pasienter diagnostisert i stadium IV. For pasientpopulasjonen totalt, og blant pasienter som hadde progrediert til metastatisk sykdom etter primær diagnose, ses ingen signifikante forskjeller i langtidsoverlevelse mellom ribociclib og palbociklib. Abemaciclib ser ut til å ha lik effekt som ribociclib på overlevelse inntil 2,5 år etter behandlingsoppstart.

Referanse

1. Grinshpun A, Tolaney 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.