

Factsheet

NATALEE-Studie zu Ribociclib beim frühen HR-positiven/HER2- negativen Mammakarzinom

NATALEE^a ist eine multizentrische, randomisierte, open-label Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des CDK4/6-Inhibitors Ribociclib^b in Kombination mit endokriner Therapie im adjuvanten Setting für die Behandlung von Patient*innen mit Hormonrezeptor-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem (HR+/HER2-) Brustkrebs im frühen Stadium.¹

Hintergrund

- Mit einem Anteil von 30,5 % aller Neuerkrankungen ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland.²
- Das mittlere Erkrankungsalter betrug zuletzt 65 Jahre.²
- Auch mit Blick auf Sterbefälle nimmt Brustkrebs mit 17,6 % hierzulande den ersten Platz der krebsbedingten Todesursachen bei Frauen ein.²
- Das relative Risiko einer 35-Jährigen, jemals an Brustkrebs zu erkranken, liegt derzeit bei 13,1%.² Bei 41% der Patient*innen mit Brustkrebs wird die Erkrankung im Stadium II (N0, N1) diagnostiziert.² Mehr als die Hälfte aller Brustkrebsrezidive werden 5 oder mehr Jahre nach der Diagnose festgestellt.³ Am häufigsten kommt es jedoch in den ersten 3 Jahren nach der Erstdiagnose zu einem Wiederauftreten der Erkrankung.⁴ Dieses Risiko besteht über Jahrzehnte hinweg. Trotz endokriner adjuvanter Standardtherapie kommt es bislang bei etwa einem Drittel der Patient*innen mit frühem Brustkrebs im Stadium II innerhalb von 20 Jahren und bei mehr als der Hälfte der Patient*innen im Stadium III innerhalb von 10 Jahren nach dem Beginn einer adjuvanten endokrinen Therapie zu einem Rezidiv.⁵

Zielsetzung¹

- Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib (400 mg täglich) in Kombination mit endokriner Therapie (ET) im adjuvanten Setting zur Behandlung von Frauen und Männern mit HR+/HER2- Brustkrebs im frühen Stadium II und III mit hohem Rezidivrisiko.

a: Vollständiger Studientitel: A Phase III Multi-center, Randomized, Open-label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as an Adjuvant Treatment in Patients With Hormone Receptor-positive, HER2-negative Early Breast Cancer (New Adjuvant Trial With Ribociclib [LEE011]: NATALEE), NCT03701334.¹

b: Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für die Kriterien zur Therapieeignung). Ein hohes Risiko liegt in diesem Zusammenhang vor, wenn einer der folgenden Faktoren zutrifft: ≥ 1 Lymphknoten betroffen ($\geq N1$), Tumor >5 cm (N0), Tumor $> 2-5$ cm (N0) sofern Grad 2 mit hohem genomischem Risiko oder Ki-67 $\geq 20\%$ oder Grad 3. Ribociclib wird zudem zur Behandlung von Frauen mit einem HR positiven, HER2 negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei beiden Indikationen sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.⁶

Studiendauer¹

- 7. Dezember 2018 bis voraussichtlich 29. Mai 2026 (geplantes Studienende).

Teilnehmende Zentren und Studienpopulation^{1,7,8,9}

- 5.101 erwachsene Frauen und Männer^c mit der Diagnose HR+/HER2- Brustkrebs in den Stadien II (T0N1, T1N1, T2N0, T2N1, T3N0) oder III (T0N2, T1N2, T2N2, T3N1, T3N2, T4N0, T4N1, T4N2, TN3) aus 387 klinischen Zentren in 20 Ländern wurden in die Studie eingeschlossen.
- Im Ribociclib + ET-Arm waren 2.549 und im ET-Arm 2.552 Patient*innen eingeschlossen.
- Der Anteil der Patient*innen mit Stadium II betrug ca. 40%.
- Der Anteil an N0-Patient*innen betrug 28,1% in der gesamten Population.

Wichtigste Einschlusskriterien^{1, 7,8}

- Erwachsene (ab 18 Jahren) mit histologisch-bestätigtem, innerhalb der 18 Monate vor der Randomisierung erstmals zytologisch oder histologisch diagnostiziertem HER2-negativen und ER- und/oder PgR-positiven Brustkrebs der Stadien IIA (T0N1, T1N1, T2N0), IIB (T2N1, T3N0) oder III (T0N2, T1N2, T2N2, T3N1, T3N2, T4N0, T4N1, T4N2, TN3).
- Für Tumoren im Stadium IIA (N0) galten die folgenden zusätzlichen Einschlussvoraussetzungen:
 - Grad 2 und Nachweis eines hohen Risikos: Ki-67-Proliferationsindex \geq 20% oder ein Oncotype DX Breast Recurrence Score \geq 26 oder ein hohes Risiko aufgrund des genetischen Risikoprofils
 - Grad 3
- Bei der/dem Patient*in wurde eine vollständige Resektion des Tumors durchgeführt.
- Für die/den Patient*in liegt archiviertes Tumorgewebe aus einem chirurgischen Präparat vor.
- Falls indiziert, hat der/die Patient*in eine adjuvante und/oder neoadjuvante Chemotherapie und/oder eine adjuvante Strahlentherapie gemäß Leitlinienempfehlung abgeschlossen.
- Der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status der/des Patient*in beträgt 0 oder 1.
- Der/die Patient*in weist keine Kontraindikation für die adjuvante ET auf und kann voraussichtlich 5 Jahre lang mit ET behandelt werden.

Studiendesign^{1,7,8}

- Männer sowie prä- und postmenopausale Frauen mit HR+/HER2- Brustkrebs in den Stadien II und III wurden 1:1 randomisiert und entweder mit Ribociclib + ET oder mit ET allein behandelt.
- Männer und prämenopausale Frauen erhielten im Rahmen der ET zusätzlich das Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)-Analogon Goserelin.
- Im Ribociclib + ET-Arm nahmen die Patient*innen ab Beginn der Behandlungsphase 400 mg Ribociclib pro Tag für 3 Wochen ein, gefolgt von 1 Woche ohne Medikamenteneinnahme (Therapiezyklus). Während der Behandlungsdauer von insgesamt 36 Monaten erhielten sie 39 Therapiezyklen. Anschließend wurden sie mit ET

allein weitere 24 Monate – bis zum Ende der Beobachtungsdauer nach 60 Monaten – behandelt.

- Die Patient*innen in der Kontrollgruppe erhielten während der gesamten 60 Monate Beobachtungsdauer eine ET. (Abb.1)



Abkürzungen: RIB: Ribociclib; ET: Endokrine Therapie, iDFS: invasives krankheitsfreies Überleben, RFS: Rezidiv-freies Überleben, OS: Gesamtüberleben, PRO: Patient-Reported Outcome; PK: Pharmakokinetik

Abbildung 1: Studiendesign der NATALEE-Studie

Primärer Endpunkt¹

iDFS (invasives krankheitsfreies Überleben / invasive disease-free survival), über 91 Monate, definiert nach STEEP-Kriterien (Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials) während der Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit endokriner Therapie vs. endokriner Therapie ohne Ribociclib

Sekundäre Endpunkte¹

- **Rezidiv-freies Überleben** („recurrence-free survival“, RFS), definiert nach STEEP-Kriterien
- **Fernmetastasen-freies Überleben** („distant disease-free survival“, DDFS), definiert nach STEEP-Kriterien.
- **Lebensqualität** („quality of life“, QoL) über 3,5 Jahren in Bezug auf Gesundheit und körperliche Funktion, bewertet durch den EORTC QLQ-C30^d Fragebogen für onkologische Patient*innen
- **Gesamtüberleben** (“overall survival“, OS) über 91 Monate

Ergebnisse der NATALEE-Studie

Die NATALEE-Studie hatte ihren primären Endpunkt bereits zum Zeitpunkt der präspezifizierten zweiten Interimsanalyse erreicht, die nach 426 dokumentierten iDFS-Ereignissen durchgeführt wurde (Datenstichtag 11. Januar 2023).⁷

Ergebnisse der finalen Analyse nach 3-Jahren⁸

- Die abschließende, protokoll-spezifizierte Analyse der NATALEE-Studie wurde planmäßig nach ~500 dokumentierten iDFS-Ereignissen durchgeführt. Zum Datenstichtag 21. Juli 2023 waren 509 iDFS-Ereignisse eingetreten.
- Die mediane Beobachtungszeit für das iDFS betrug 33,3 Monate.
- 1.091 (42,8%) Patient*innen hatten die geplante 3-jährige Behandlung mit Ribociclib abgeschlossen.

d: Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen enthält Funktionsskalen, Symptomskalen, Einzelitems und eine Skala zum globalen Gesundheitszustand/QoL. Alle Skalen und Einzelitems können mit Werten zwischen 0 und 100 bewertet werden.

Primärer Endpunkt:⁸

- Das Risiko für eine invasive Erkrankung wurde unter Ribociclib + ET um 25,1% gegenüber einer ET allein statistisch signifikant reduziert (Hazard Ratio (HR): 0,749; 95%-Konfidenzintervall (KI):0,628-0,892; zweiseitiger p-Wert=0,0012).
- Nach 3 Jahren lag der absolute iDFS-Vorteil unter Ribociclib + ET gegenüber ET allein bei 3,1%.
- Der iDFS-Vorteil war in allen wichtigen vordefinierten Subgruppen konsistent und klinisch bedeutsam

Sekundärer Endpunkt:⁸

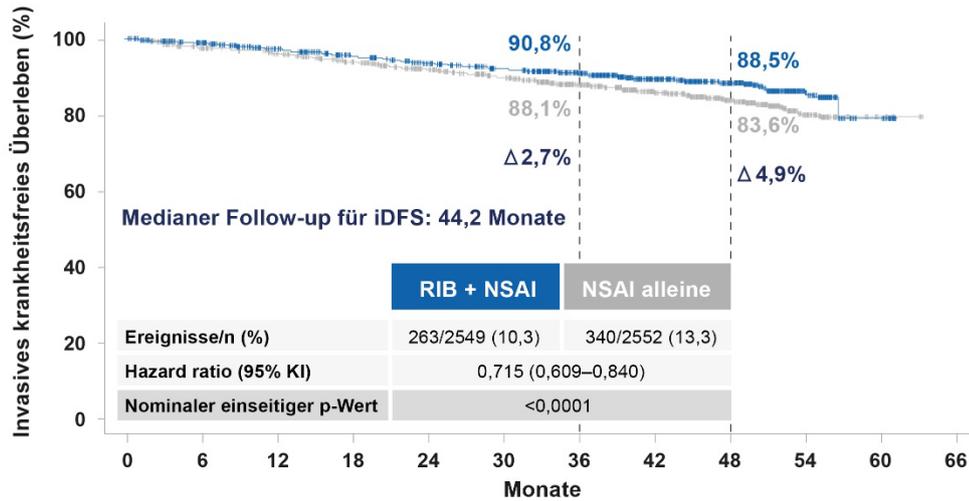
- Im Hinblick auf das DDFS konnte in der Gruppe unter Ribociclib + ET gegenüber ET allein eine Risikoreduktion um 25,1% beobachtet werden (HR: 0,749; 95%-KI: 0,623-0,900; p=0,0020).

Ergebnisse der 4-Jahres-Landmarkanalyse⁹

- Mit dieser Post-hoc-Analyse^e der NATALEE-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib über die geplante 3-jährige Behandlungsdauer hinaus untersucht (Datenstichtag 29. April 2024).
- Die mediane iDFS-Nachbeobachtungszeit betrug 44,2 Monate (zusätzlichen Follow-up von 10,9 Monaten zur finalen iDFS-Analyse)
- Zum Datenstichtag hatten alle Patient*innen ihre Therapie mit Ribociclib beendet.

Primärer Endpunkt:⁹

- Unter Ribociclib + ET sank das Rezidivrisiko im Vergleich zur endokrinen Monotherapie signifikant um 28,5% (HR: 0,715; 95%-KI: 0,604-0,840; nominaler einseitiger p-Wert<0,0001).
- Der absolute iDFS-Vorteil unter Ribociclib + ET gegenüber ET allein betrug nach 4 Jahren 4,9% (Abb. 2)



Anzahl mit Risiko												
RIB + NSAI	2549	2351	2275	2207	2133	2078	1843	1480	914	155	8	0
NAI alleine	2552	2240	2168	2082	2006	1935	1687	1366	848	150	6	0

Abkürzungen: iDFS: invasives krankheitsfreies Überleben; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatase-Inhibitor; RIB: Ribociclib; Der mediane Follow-up von 44,2 Monaten beinhaltet einen zusätzlichen Follow-up von 10,9 Monaten im Vergleich zur Protokoll-spezifisierten finalen iDFS-Analyse.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Analyse des Vorteils hinsichtlich des invasiven krankheitsfreien Überlebens (iDFS) mit RIB + NSAI nach der geplanten 3-jährigen Behandlung.⁹

Der relative und absolute iDFS-Vorteil war über alle vordefinierten Subgruppen hinweg konsistent, einschließlich der Patient*innen mit nodal-negativer Erkrankung (siehe Tabelle). Ribociclib: Relativer und absoluter iDFS-Vorteil in wichtigen vordefinierten Subgruppe nach 4 Jahren⁸

	iDFS-Rate nach 4 Jahren, %	Absoluter iDFS-Vorteil unter Ribociclib (delta), %
Intent-To-Treat Population	Ribociclib + ET: 88,5 ET allein: 83,6 (HR = 0,715; 95% CI 0,609–0,840), p<0,0001	Δ 4,9
AJCC ^c Tumorstadium II	Ribociclib + ET: 93,9 ET allein: 89,6 (HR = 0,644; 95% CI 0,468–0,887)	Δ 4,3
AJCC ^c Tumorstadium III	Ribociclib + ET: 84,3 ET allein: 78,4 HR = 0,737; 95% CI 0,611–0,888	Δ 5,9
Nodal-positive Erkrankung	Ribociclib + ET: 88,0 ET allein: 83,0 (HR = 0,731; 95% CI 0,617–0,866)	Δ 5,0
Nodal-negative Erkrankung	Ribociclib + ET: 92,1 ET allein: 87,0 (HR = 0,666; 95% CI 0,397–1,118)	Δ 5,1

Sekundäre Endpunkte: ⁹

- Das Risiko für Fernmetastasen (DDFS) verringerte sich unter Ribociclib + ET gegenüber ET allein signifikant um 28,5% (HR: 0,715; 95%-KI: 0,604-0,847; nominaler p-Wert<0,0001) (Abb. 3).
- Nach 4 Jahren zeigte sich ein Trend zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR: 0,827; 95% CI 0,636-1,074; nominaler p-Wert = 0,0766).

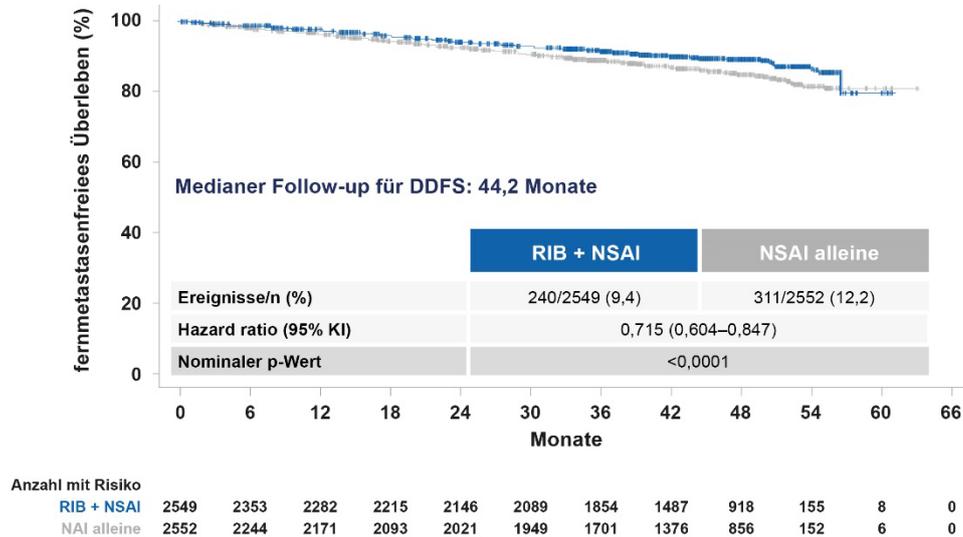


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des Vorteils hinsichtlich des fernmetastasen-freien Überlebens (DDFS) mit RIB + NSAI zum Zeitpunkt der 4-Jahres-Analyse.⁹

Sicherheitsergebnisse⁹

- Bei einer Tagesdosis von 400 mg zeigte die Therapie mit Ribociclib ein positives Nutzen-Risiko-Profil. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (Grad 3 oder höher) unter Ribociclib + ET waren Neutropenien (44,4%), erhöhte Leberwerte (z.B. Transaminasen) (8,6%) und QT-Intervall-Verlängerung (1,0%)
- Dagegen wurden unter Ribociclib + ET selten eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG (0,2%) und Diarrhoe (0,6%) mit Grad ≥ 3 berichtet.
- Nach einer Behandlungsdauer von 4 Jahren traten keine weiteren Sicherheitssignale auf.⁹

Fazit⁷⁻⁹

- Die Ergebnisse der NATALEE-Studie zeigten den anhaltenden Nutzen einer 3-jährigen Ribociclib-Therapie zusätzlich zur adjuvanten endokrinen Therapie in einer breiten Population von Patient*innen mit einem frühen HR+/HER2- Brustkrebs mit Rezidivrisiko.^{7,8}
- Aus den Daten der 4-Jahres Analyse ging zudem hervor, dass das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS = primärer Endpunkt) durch die Kombination von Ribociclib mit endokriner Therapie über die Zeit zunahm, und zwar sowohl in der Intent-to-treat-Population als auch in den Subgruppen.⁹ Auch bei den sekundären Endpunkten stieg der Nutzen von Ribociclib + ET im Vergleich zur alleinigen ET im Zeitverlauf.⁹
- Dabei zeigte Ribociclib + ET in der Dosierung von täglich 400 mg ein positives Nutzen-Risiko-Profil.⁷⁻⁹

Referenzen

1. ClinicalTrials.gov. A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer (NATALEE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03701334>. [Letzter Zugriff: 13. Mai 2025].
2. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg). 2023. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html [Letzter Zugriff: 13. Mai 2025].
3. Bria E et al. Early recurrence risk: aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Aug; 10(8): 1239–53.
4. Pan H et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9; 377(19): 1836–1846.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0017.0001 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. Online unter: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>. Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. [Letzter Zugriff: 13. Mai 2025].
6. Aktuelle Fachinformation Kisqali®.
7. Slamon D et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: primary results from the Phase III NATALEE trial. Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, June 2, 2023. Chicago, USA.
8. Hortobagyi GN, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy vs endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol.* 2024 (published ahead online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092375342404064X?via%3Dihub>) [Letzter Zugriff: 13. Mai 2025].
9. Fasching PA, et al. ESMO 2024. Adjuvant Ribociclib (RIB) Plus Nonsteroidal Aromatase Inhibitor (NSAI) in Patients (Pts) With HR+/HER2- Early Breast Cancer (EBC): 4-Year Outcomes From the NATALEE Trial. Oral presentation LBA13. Proffered Paper presented at the European Society for Medical Oncology Congress, September 16, 2024. Barcelona, Spain.