

## Factsheet

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

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

### Hintergrund

- Mit einem Anteil von 30,5 % aller Neuerkrankungen ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland.<sup>2</sup>
- Das mittlere Erkrankungsalter betrug zuletzt 65 Jahre.<sup>2</sup>
- Auch mit Blick auf Sterbefälle nimmt Brustkrebs mit 17,6 % hierzulande den ersten Platz der krebsbedingten Todesursachen bei Frauen ein.<sup>2</sup>
- Das relative Risiko einer 35-Jährigen, jemals an Brustkrebs zu erkranken, liegt derzeit bei 13,1 %.<sup>2</sup> Bei 41 % der Patientinnen mit Brustkrebs wird die Erkrankung im Stadium II (N0, N1) diagnostiziert.<sup>2</sup> 50 % der Rezidive beim Hormonrezeptor-positivem frühem Brustkrebs treten innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose auf. <sup>3</sup> Am häufigsten kommt es jedoch in den ersten 3 Jahren nach der Erstdiagnose zu einem Wiederauftreten der Erkrankung.<sup>4</sup> Das Langzeitrisiko bleibt auch 20 Jahre nach Diagnose bestehen.<sup>5</sup> Trotz endokriner adjuvanter Standardtherapie kommt es bislang bei etwa einem Drittel der Patientinnen mit frühem Brustkrebs im Stadium II innerhalb von 20 Jahren und bei mehr als der Hälfte der Patientinnen im Stadium III innerhalb von 10 Jahren nach dem Beginn einer adjuvanten endokrinen Therapie zu einem Rezidiv.<sup>6</sup>

---

<sup>a</sup> 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.<sup>1</sup>

<sup>b</sup> 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:  $\geq 1$  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 Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Agonisten kombiniert werden.<sup>7</sup>

<sup>c</sup> In die Studie waren sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Ribociclib ist bei frühem HR+/HER2- Brustkrebs auch für Männer zugelassen.<sup>7</sup>

## Zielsetzung<sup>1</sup>

- 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.

## Studiendauer<sup>1</sup>

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

## Teilnehmende Zentren und Studienpopulation<sup>1,8-10</sup>

- 5.101 erwachsene Frauen und Männer<sup>d</sup> mit der Diagnose HR+/HER2- Brustkrebs in den Stadien II (T0N1, T1N1, T2N0 sofern Grad 3 oder Grad 2 mit Ki-67  $\geq$  20 % oder hohem genomischem Risiko<sup>e</sup>, 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 Patientinnen eingeschlossen.
- Der Anteil der Patientinnen mit Stadium II betrug ca. 40 %.
- Der Anteil an N0-Patientinnen betrug 28,1 % in der gesamten Population.

## Wichtigste Einschlusskriterien<sup>1,8,9</sup>

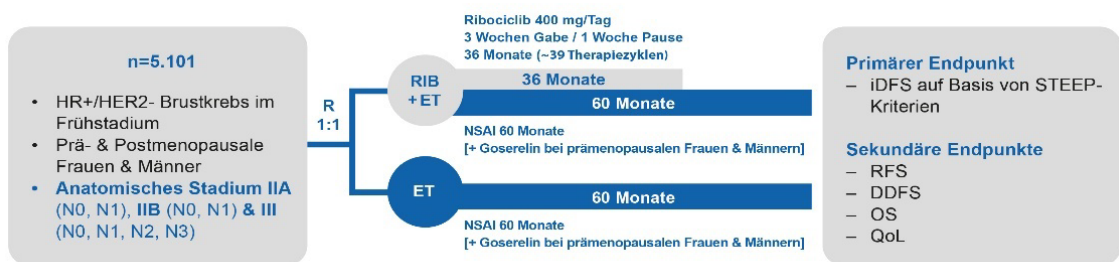
- Erwachsene (ab 18 Jahren) mit histologisch-bestätigtem, innerhalb der 18 Monate vor der Randomisierung erstmals zytologisch oder histologisch diagnostiziertem HER2-negativen und ER- und/oder PgR-positiven Brustkrebs der Stadien IIA (T0N1, T1N1, T2N0<sup>e</sup>), IIB (T2N1, T3N0) oder III (T0N2, T1N2, T2N2, T3N1, T3N2, T4N0, T4N1, T4N2, TN3).
- Für Tumore im Stadium IIA (T2N0) galten die folgenden zusätzlichen Einschlussvoraussetzungen:
  - Grad 2 und Nachweis eines hohen Risikos<sup>e</sup>: 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 Patientin wurde eine vollständige Resektion des Tumors durchgeführt.
- Für die Patientin liegt archiviertes Tumorgewebe aus einem chirurgischen Präparat vor.
- Falls indiziert, hat die Patientin eine adjuvante und/oder neoadjuvante Chemotherapie und/oder eine adjuvante Strahlentherapie gemäß Leitlinienempfehlung abgeschlossen.
- Der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status der Patientin beträgt 0 oder 1.
- Die Patientin weist keine Kontraindikation für die adjuvante ET auf und kann voraussichtlich 5 Jahre lang mit ET behandelt werden.

<sup>d</sup> Perimenopausale Frauen: 2238, Postmenopausale Frauen: 2843, Männer 20

<sup>e</sup> Oncotype Dx Risikoscore  $\geq$  26 oder Hochrisikoprofil in Prosigna/PAM50, MammaPrint oder EndoPredict.

## Studiendesign<sup>1,8,9</sup>

- 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<sup>f</sup> 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 Patientinnen 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 Patientinnen in der Kontrollgruppe erhielten während der gesamten 60 Monate Beobachtungsdauer eine ET. (Abb. 1)



Abkürzungen: DDFS: Fernmetastasen-freies Überleben, ET: Endokrine Therapie, iDFS: invasives krankheitsfreies Überleben, NSAI: Nicht-steroidaler Aromatase-Inhibitor, OS: Gesamtüberleben, QoL: Lebensqualität, RFS: Rezidiv-freies Überleben, RIB: Ribociclib;

Abbildung 1: Studiendesign der NATALEE-Studie

### Primärer Endpunkt<sup>1</sup>

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 Endpunkte<sup>1</sup>

- **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 Jahre in Bezug auf Gesundheit und körperliche Funktion, bewertet durch den EORTC QLQ-C30<sup>e</sup> Fragebogen für onkologische Patientinnen
- **Gesamtüberleben** (“overall survival“, OS) über 91 Monate

## Ergebnisse der NATALEE-Studie

Die NATALEE-Studie erreichte ihren primären Endpunkt bereits bei der präspezifizierten zweiten Interimsanalyse nach 426 dokumentierten iDFS-Ereignissen (Datenstichtag: 11. Januar 2023).<sup>8</sup>

<sup>f</sup> Die endokrine Therapie war in diesem Fall ein Nicht-steroidaler Aromatase-Inhibitor (NSAI)

## Ergebnisse der protokoll-spezifisierten finalen Analyse des iDFS<sup>9</sup>

- 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 %) Patientinnen hatten die geplante 3-jährige Behandlung mit Ribociclib abgeschlossen.

### Primärer Endpunkt:<sup>9</sup>

- Das Risiko für eine invasive Erkrankung wurde unter Ribociclib + ET im Vergleich zu ET allein statistisch signifikant um 25,1 % 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:<sup>9</sup>

- Hinsichtlich des 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 präspezifizierten 5-Jahres-Landmarkanalyse<sup>10</sup>

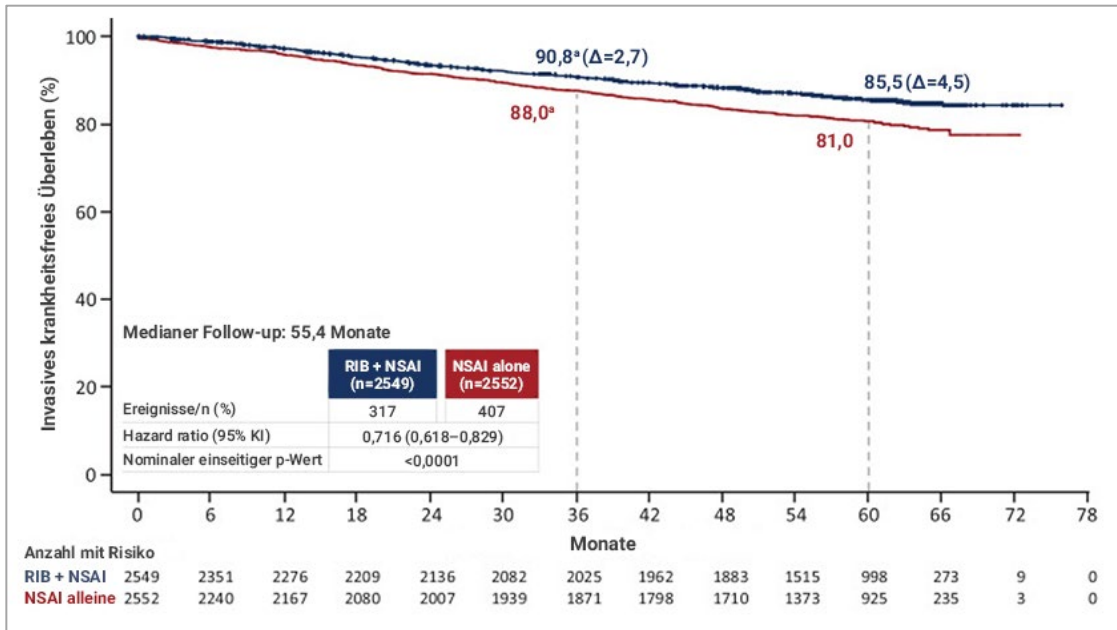
- Diese Post-hoc-Analyse<sup>9</sup> der NATALEE-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib über die geplante 3-jährige Behandlungsdauer hinaus (Datenstichtag 28. Mai 2025).
- Die mediane iDFS-Nachbeobachtungszeit betrug 55,4 Monate, was einem zusätzlichen Follow-up von ~2 Jahren gegenüber der finalen Analyse entspricht.
- Zum Datenstichtag hatten alle Patient\*innen ihre Therapie mit Ribociclib beendet.

### Primärer Endpunkt:<sup>10</sup>

- Auch nach fünf Jahren zeigte Ribociclib + ET im Vergleich zur endokrinen Monotherapie weiterhin einen signifikanten und anhaltenden iDFS-Vorteil. Das Rezidivrisiko sank um 28,5 % (HR: 0,716; 95 %-KI: 0,618–0,829; nominaler einseitiger p-Wert < 0,0001) (Abb. 2).
- Der absolute iDFS-Vorteil unter Ribociclib + ET gegenüber ET stieg von  $\Delta$  2,7 % bei der 3-Jahres-Analyse auf  $\Delta$  4,5 % bei der 5-Jahres-Analyse, ohne Überlappung der 95 %-Konfidenzintervalle zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe zu jedem Prüfzeitpunkt.

---

<sup>9</sup> Post-hoc-Analyse: nachträgliche statistische Analyse, die nach der ursprünglichen Untersuchung durchgeführt wird, um zusätzliche Erkenntnisse zu gewinnen oder neue Hypothesen zu generieren.



Abkürzungen: KI: Konfidenz-Intervall; iDFS: invasives krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention to treat; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatase-Inhibitor; RIB: Ribociclib: <sup>a</sup> Aufgrund von Rundungen entspricht die Differenz zwischen den Prozentsätzen nicht 2,7.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Analyse des Vorteils hinsichtlich des invasiven krankheitsfreien Überlebens (iDFS) mit RIB + NSAI in der Intention-to-treat (ITT)-Population über 5 Jahre.<sup>10</sup>

Der relative und absolute iDFS-Vorteil mit RIB + NSAI wurde über alle vordefinierten Subgruppen hinweg beobachtet, einschließlich der Patientinnen<sup>h</sup> mit nodal-negativer Erkrankung (siehe Tabelle).

Ribociclib: Relativer und absoluter iDFS-Vorteil in wichtigen vordefinierten Subgruppe nach 5 Jahren<sup>10</sup>

	iDFS-Rate nach 5 Jahren, %	Absoluter iDFS-Vorteil unter Ribociclib + ET (delta), %
<b>Intention-To-Treat Population</b>	Ribociclib + ET: 85,5 ET allein: 81,0 (HR = 0,716; 95% CI 0,618-0,829), p<0,0001	<b>Δ 4,5</b>
AJCC <sup>c</sup> Tumorstadium II	Ribociclib + ET: 91,7 ET allein: 87,9 (HR = 0,660; 95% CI 0,493-0,884)	Δ 3,8
AJCC <sup>c</sup> Tumorstadium III	Ribociclib + ET: 81,2 ET allein: 75,6 HR = 0,730; 95% CI 0,615-0,865	Δ 5,6
Nodal-positive Erkrankung	Ribociclib + ET: 84,9 ET allein: 80,5 (HR = 0,737; 95% CI 0,631-0,860)	Δ 4,4
Nodal-negative Erkrankung	Ribociclib + ET: 90,3 ET allein: 84,6 (HR = 0,606; 95% CI 0,372-0,986)	Δ 5,7

<sup>h</sup> In die Studie waren sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Ribociclib ist bei frühem HR+/HER2- Brustkrebs auch für Männer zugelassen.<sup>7</sup>

## Sekundäre Endpunkte: <sup>10</sup>

- Ribociclib + ET zeigte auch einen anhaltenden Vorteil hinsichtlich des fernmetastasen-freien Überlebens (DDFS) gegenüber ET allein. Das Risiko für Fernmetastasen verringerte sich signifikant um 28,5 % (HR: 0,709; 95 %-KI: 0,608–0,827;  $p < 0,0001$ ) (Abb. 3). Es zeigte sich zudem ein Trend zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR: 0,800; 95 %-KI: 0,637–1,003;  $p = 0,026$ ). Weitere Auswertungen zum Gesamtüberleben werden folgen.

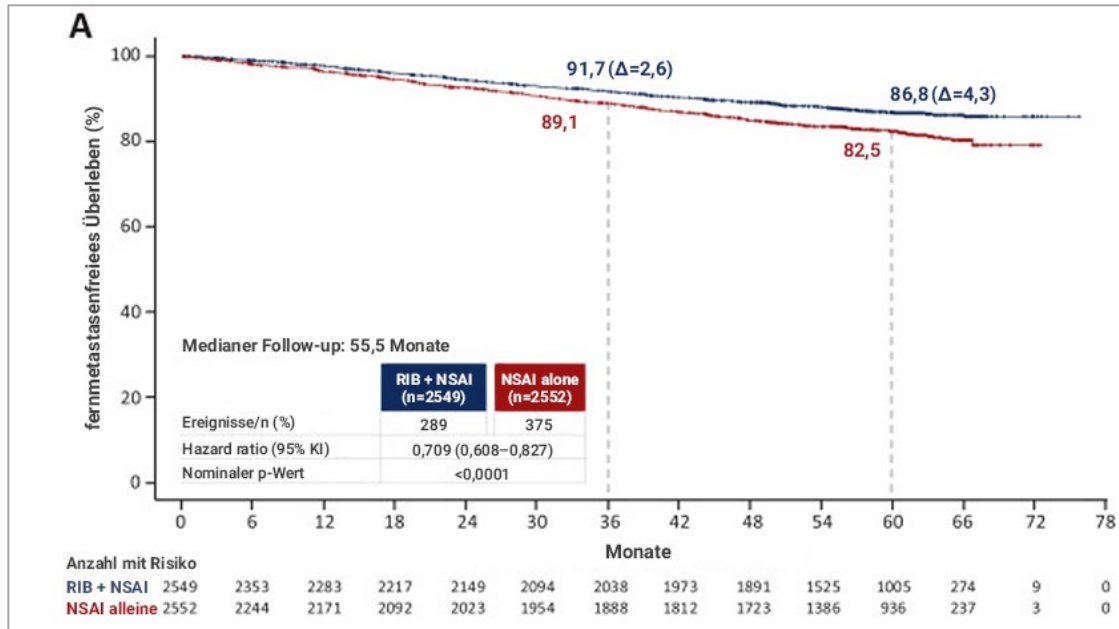


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des Vorteils hinsichtlich des fernmetastasen-freien Überlebens (DDFS) mit RIB + NSAI zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Analyse.<sup>10</sup>

## Sicherheitsergebnisse<sup>9,10</sup>

- 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<sup>i</sup> (44,4 %), leberassozierte UE<sup>j</sup> (8,6 %) und QT-Intervall-Verlängerung<sup>k</sup> (1,0 %)
- Seltene Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ) waren QT-Zeit-Verlängerung im EKG (0,2 %) und Diarrhoe (0,6 %).  
Nach einer Behandlungsdauer von bis zu fünf Jahren traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

## Fazit<sup>8-10</sup>

- Die Ergebnisse der NATALEE-Studie zeigen den anhaltenden Nutzen einer 3-jährigen Ribociclib-Therapie zusätzlich zur adjuvanten endokrinen Therapie in einer breiten Population von Patientinnen mit einem frühen HR+/HER2- Brustkrebs mit Rezidivrisiko.<sup>8,9</sup>

<sup>i</sup> UESI-Sammelbegriff umfasst die MedDRA-Begriffe Neutropenie, verminderte Neutrophilenzahl, fiebrige Neutropenie und Granulozytopenie

<sup>j</sup> Umfasst die MedDRA-Begriffe für Erhöhungen von Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartat Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Blut-Alkalische Phosphatase (-ALP) und Bilirubin

<sup>k</sup> UESI-Sammelbegriff umfasst die MedDRA-Begriffe für QT-Verlängerung im EKG, Synkope, Bewusstlosigkeit, Herzstillstand, abnorme Repolarisierung im EKG, Long-QT-Syndrom und ventrikuläre Tachykardie

- Aus den Daten der 5-Jahres Analyse ging zudem hervor, dass Ribociclib + ET das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS = primärer Endpunkt) signifikant und nachhaltig auch nach Behandlungsende verbessert. Der konsistente iDFS-Vorteil zeigt sich über alle Subgruppen hinweg.<sup>10</sup> Der Vorteil von Ribociclib zeigt sich auch im fernmetastasen-freien Überleben (DDFS = sekundärer Endpunkt).<sup>10</sup>

## 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: 16. Februar 2026].
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](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html) [Letzter Zugriff: 24. November 2025].
3. Gomis RR, Gawrzak S. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol*. 2017;11(1):62-78.
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. Pedersen RN et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(3):391-399.
6. 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: 16. Februar 2026].
7. Aktuelle Fachinformation Kisqali®.
8. 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.
9. 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: 16. Februar 2026].
10. Crown J, et al. ESMO 2025. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: 5-year follow-up of NATALEE efficacy outcomes and updated overall survival. *ESMO Open* 2025; 105858.