

MEDIENMITTEILUNG

Novartis' Kisqali® (Ribociclib) erhält EU-Zulassung für frühen HR+/HER2- Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko

- Die Europäische Kommission erteilt Zulassung für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung für Patientinnen und Patienten mit frühem HR+/HER2-^a Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.^{b,1}
- Zulassung beruht auf Ergebnissen der Phase-III-Studie NATALEE: Ribociclib zeigte in Kombination mit ET^c einen signifikanten Vorteil^d beim invasiven krankheitsfreien Überleben (iDFS^e) bei Patientinnen^f mit frühem HR+/HER2- Brustkrebs im Stadium II und III.^{1,2}
- Die kürzlich im Nachgang des Zulassungsantrags vorgestellte 4-Jahres-Landmarkanalyse der laufenden NATALEE-Studie zeigte zunehmenden Nutzen von Ribociclib hinsichtlich des iDFS. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten alle Patientinnen die Therapie mit Ribociclib abgeschlossen.³
- Rückfallrisiko besteht kurz- und langfristig: Eine von sechs Patientinnen, die in der NATALEE-Studie mit alleiniger ET behandelt wurde, erlitt nach 4 Jahren ein Rezidiv.³ Etwa jede dritte Frau im Stadium II und jede zweite Frau im Stadium III erleidet trotz adjuvanter ET innerhalb von 20 Jahren ein Rezidiv.⁴

Nürnberg, 28. November 2024 – Novartis hat bekanntgegeben, dass die Europäische Kommission Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen (HR+/HER2-) frühen Brustkrebs mit hohem Rückfallrisiko (gemäß der Einschlusskriterien der zulassungsrelevanten Studie) zugelassen hat.^{g,1,5} Die Zulassung beruht auf den Ergebnissen der pivotalen Phase-III-Studie NATALEE, in die eine breite Population von Patientinnen^f mit frühem HR+/HER2- Brustkrebs im Stadium II und III einschließlich solcher mit nodal-negativer Erkrankung mit Hochrisikomerkmale^h eingeschlossen war.² Ein hohes Rezidivrisiko bestand, wenn einer der folgenden Faktoren zutraf:^{2,6} ≥ 1 Lymphknoten betroffen ($\geq N1$), Tumor > 5 cm (N0) oder

a: HR+/HER2-: Hormonrezeptor-positiv, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2-negativ

b: Ein hohes Risiko liegt 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 genomischen Risiko oder Ki-67 $\geq 20\%$ oder Grad 3. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.

c: ET: Endokrine Therapie (nichtsteroidale Aromatasehemmer [Letrozol oder Anastrozol] und zusätzlich Goserelin bei Männern und prämenopausalen Frauen

d: 3-Jahres-Daten: iDFs mit Ribociclib + NSAI betrug 90,4% (p= 0,003)

e: iDFS: invasive disease-free survival

f: In die Studie waren sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen, Ribociclib ist auch für Männer zugelassen

g: Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

h: Tumor > 5 cm (N0), Tumor $> 2-5$ cm (N0), sofern Grad 2 mit hohem genomischem Risiko oder Ki-67 $\geq 20\%$ o. Grad 3

Tumor > 2-5 cm (N0), wenn Grad 2 mit hohem genomischen Risiko oder Ki-67 \geq 20% oder Grad 3.

Die Ergebnisse zeigten für Ribociclib in Kombination mit endokriner Therapie (ET) eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um 25,1% im Vergleich zur alleinigen ET (HRⁱ = 0,749; 95% KI^j: 0,628; 0,892; zweiseitiger p-Wert = 0,0012). In allen vorab definierten Subgruppen wurde für Ribociclib in Kombination mit ET ein klinisch bedeutsamer, konsistenter Vorteil hinsichtlich des invasiven krankheitsfreien Überlebens (iDFS) im Vergleich zu alleiniger ET beobachtet.² Eine zwischenzeitlich im Nachgang des Zulassungsantrags vorgestellte 4-Jahres-Landmarkanalyse der laufenden NATALEE-Studie zeigte darüber hinaus einen zunehmenden Nutzen von Ribociclib plus ET hinsichtlich des iDFS (28,5%ig reduziertes Rezidivrisiko gegenüber alleiniger ET, HR = 0,715; 95%-KI: 0,609-0,840; nominaler einseitiger p-Wert < 0,0001).³ Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patientinnen die Therapie mit Ribociclib abgeschlossen.

Der EU-Zulassung von Ribociclib ging die kürzlich erteilte Zulassung durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA)^k voraus.⁷ Brustkrebs ist die am häufigsten diagnostizierte Krebsart in Europa.⁸ Etwa 50% der Patientinnen in Deutschland werden in Stadium II oder III diagnostiziert.⁹ Das Rückfallrisiko bleibt kurz- und langfristig bestehen; eine von sechs Frauen, die in der NATALEE-Studie mit alleiniger ET behandelt wurden, erlitt nach 4 Jahren ein Rezidiv.³

Trotz endokriner adjuvanter Standard-Therapie kommt es bislang bei etwa einem Drittel der Patientinnen mit frühem Brustkrebs im Stadium II (N0, N1) und bei mehr als der Hälfte der Patientinnen mit Stadium III innerhalb von 20 Jahren zu einem Rezidiv, häufig in metastasierter Form.^{4,10}

Über NATALEE

NATALEE ist eine globale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit einer ET im Vergleich zur endokrinen Monotherapie als adjuvante Behandlung bei Patientinnen mit frühem HR+/HER2- Brustkrebs.^{2,11} NATALEE wurde in Zusammenarbeit mit dem Translational Research In Oncology (TRIO) durchgeführt.^{2,11}

Die adjuvante ET in beiden Behandlungsarmen war ein nichtsteroidaler Aromatasehemmer (NSAI^l, Anastrozol oder Letrozol), welcher bei Männern und prä-menopausalen Frauen durch die Hinzunahme von Goserelin ergänzt wurde.^{2,13} Der primäre Endpunkt von NATALEE ist das iDFS gemäß den Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP)-Kriterien.^{2,11} Insgesamt wurden 5.101 erwachsene Patientinnen mit frühem HR+/HER2- Brustkrebs aus 20 Ländern im Rahmen der Studie randomisiert.^{2,11}

Die empfohlene Dosis lag bei 400 mg Ribociclib einmal täglich für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Pause zur Komplettierung des 28-tägigen Zyklus für insgesamt 36 Monate.² Das mediane Follow-Up der Post-hoc-Analyse betrug 44,2 Monate mit einer zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von 10,9 Monaten seit der zulassungsrelevanten iDFS-Analyse zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit über die geplante 3-jährige Behandlungsdauer hinaus, wobei alle Patientinnen zu diesem Zeitpunkt Ribociclib abgesetzt haben.³ Ribociclib reduzierte in Kombination mit ET im Vergleich zur endokrinen Monotherapie das Rezidiv-Risiko bei Patientinnen mit einem frühen HR+/HER2- Brustkrebs signifikant um 28,5% (iDFS: HR = 0,715; 95%-KI: 0,609-0,840; nominaler einseitiger p-Wert < 0,0001).³

Über Ribociclib

Ribociclib ist ein selektiver Cyclin-abhängiger Kinaseinhibitor (CDKi). Er gehört zu einer Medikamentenklasse, die dazu beitragen kann, das Fortschreiten von Krebs durch Hemmung zweier Proteine, den Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6), zu verlangsamen. Bei Überaktivität können diese Proteine Krebszellen zu schneller Teilung veranlassen und so zum Tumorwachstum beitragen.¹²

i: HR: Hazard Ratio

j: KI: Konfidenz-Intervall

k: FDA: U.S. Food and Drug Administration

l: NSAI: Nicht-steroidaler Aromatase-Inhibitor

Ribociclib wurde weltweit in mehr als 100 Ländern, einschließlich der US-amerikanischen FDA von Zulassungsbehörden in 99 Ländern weltweit, einschließlich der US-amerikanischen FDA und der Europäischen Kommission, zugelassen.^{5,13} In der EU ist Ribociclib zur Behandlung von Frauen mit einem HR+/HER2- lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie zugelassen sowie in Kombination mit einem Aromatasehemmer für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit HR+/HER2- frühem Mammakarzinom mit hohem Rückfallrisiko.⁶

Ribociclib hat beim metastasierten Mammakarzinom in allen drei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien einen statistisch signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben bei gleichzeitiger Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität gezeigt, auch bei Patientinnen mit aggressiver Erkrankung.¹⁴⁻²⁴ Zudem zeigte der Wirkstoff in Kombination mit ET beim frühen Mammakarzinom einen signifikanten Wirksamkeitsvorteil im iDFS in der Gesamtpopulation sowie einen klinisch bedeutsamen, konsistenten Vorteil hinsichtlich des iDFS in allen vorab definierten Subgruppen bei Patientinnen mit frühem HR+/HER2- Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko inkl. N0 mit Hochrisikomerkmale.^{2,3}

Ribociclib wurde von Novartis in Zusammenarbeit mit Astex Pharmaceuticals entwickelt.

Über frühen Brustkrebs (early breast cancer, eBC)

Bei über 90% aller Brustkrebs-Patientinnen wird die Erkrankung im Frühstadium diagnostiziert.²⁵ Die Einteilung der Brustkrebsstadien erfolgt nach Tumorgöße (T), Lymphknotenbeteiligung (N) und Metastasen (M) gemäß dem American Joint Committee of Cancer (AJCC).²⁶ Ausgehend von dieser Einstufung teilt die Systematik der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) die Erkrankung in 4 Stadien (mit Substadien) ein. Stadium II (IIA und IIB) kann ohne oder mit ein bis drei beteiligten Lymphknoten (N0 oder N1) vorkommen.²⁶ Zu Stadium IIA gehören Tumoren kleiner als 2 cm mit 1-3 befallenen Lymphknoten oder Tumoren zwischen 2-5 cm Größe ohne Lymphknotenbeteiligung. In Stadium IIB werden Tumoren zwischen 2-5 cm mit 1-3 befallenen Lymphknoten oder Tumoren größer als 5 cm ohne Lymphknotenbeteiligung eingeordnet.²⁶ Wenn Mammakarzinome der Stadien IIIA oder IIIB chirurgisch behandelbar sind, können sie ebenfalls als „früher Brustkrebs“ eingeordnet werden.^{26,27}

Über Novartis

Novartis ist ein Unternehmen, das sich auf innovative Arzneimittel konzentriert. Jeden Tag arbeiten wir daran, Medizin neu zu denken, um das Leben der Menschen zu verbessern und zu verlängern, damit Patientinnen und Patienten, medizinisches Fachpersonal und die Gesellschaft in der Lage sind, schwere Krankheiten zu bewältigen. Unsere Medikamente erreichen mehr als

250 Millionen Menschen weltweit. In Deutschland beschäftigt Novartis rund 2.600 Mitarbeitende an sieben Standorten.

Entdecken Sie mit uns die Medizin neu: Besuchen Sie uns unter <https://www.novartis.com/de-de/> und <https://www.novartis.com>. Und bleiben Sie mit uns auf [LinkedIn](#) in Verbindung.

Referenzen

1. European Commission (EC) Approval. Available from: [https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=C\(2024\)8540&lang=en](https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=C(2024)8540&lang=en) [Letzter Zugriff: 28. November 2024].
2. 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, *Annals of Oncology* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.01>.
3. Fasching PA. 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. LBA13. Proffered Paper presented at the European Society for Medical Oncology Congress (ESMO); September 16, 2024; Barcelona, Spain.

4. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years (incl. supplementary appendix). *N Engl J Med.* 2017;377(19):1836-1846. doi:10.1056/NEJMoa1701830.
5. Kisqali. EMA. Summary of product characteristics (SmPC). Novartis Europharm Limited; 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf [Letzter Zugriff: 28. November 2024].
6. Aktuelle Fachinformation Kisqali®.
7. Novartis. Press release. FDA approves Novartis Kisqali® to reduce risk of recurrence in people with HR+/HER2- early breast cancer. <https://www.novartis.com/news/media-releases/fda-approves-novartis-kisqali-reduce-risk-recurrence-people-hrher2-early-breast-cancer>. [Letzter Zugriff: 27. November 2024].
8. The Global Cancer Observatory. Cancer Today: GLOBOCAN 2022 Europe <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/908-europe-fact-sheet.pdf> [Letzter Zugriff: November 2024].
9. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2023. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?_blob=publicationFile. [Letzter Zugriff: November 2024].
10. Gomis RR, Gawrzak S. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol.* 2017;11(1):62–78.
11. Fasching PA, et al. Adjuvant Ribociclib Plus Nonsteroidal Aromatase Inhibitor in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer: 4-Year Outcomes From the NATALEE Trial. ESMO 2024. Oral presentation LBA1MLR-ID 146168-2.
12. Gheorghe D. Breast Cancer. Decision Resources 2017; 1-338.
13. Clinicaltrials.gov. NCT03701334. A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer (NATALEE). Updated October 10, 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03701334> [Letzter Zugriff: November 2024].
14. Neven P, et al. Updated overall survival (OS) results from the first-line (1L) population in the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL). Mini oral presented at the European Society for Medical Oncology Breast Cancer Congress; May 4, 2022; Paris, France.
15. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942–950.
16. Hortobagyi GN, et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA (ML)-2 trial of postmenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. LBA 17. Proffered paper presented at the European Society of Medical Oncology Congress (ESMO); September 16-21, 2021; Lugano, Switzerland.
17. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4):307–316.
18. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(6):514–524.
19. Slamon D, et al. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). LBA7_PR. Presented at the European Society of Medical Oncology Congress (ESMO); September 29, 2019; Barcelona, Spain.
20. Slamon D, et al. Updated overall survival (OS) results from the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (ASCO); June 5, 2021; Chicago, USA.
21. Tripathy D, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); December 9, 2020; Texas, USA.
22. Yardley DA, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (ASCO); May 29-31, 2020; Chicago, USA.
23. O'Shaughnessy J, et al. Overall survival subgroup analysis by metastatic site from the Phase III MONALEESA-2 study of first-line ribociclib + letrozole in postmenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); December 7-10, 2021; Texas, USA.
24. Kisqali (ribociclib) Prescribing information. East Hanover, New Jersey, USA: Novartis Pharmaceuticals Corporation; July 2018.
25. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, Sun P, Narod SA. Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States [Korrektur publiziert in JAMA. 2015 Jun 9; 313(22):2287]. *JAMA.* 2015; 313(2):165-173. doi:10.1001/jama.2014.17322.
26. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Union for International. Cancer Control (UICC) TNM Classification of Malignant Tumours. 8th edn. Oxford, UK: Wiley Blackwell, 2017 Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al; EBCTCG. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med.* 2017; 377(19):1836-1846. doi:10.1056/NEJMoa1701830.
27. American Cancer Society. Treatment of breast cancer stages I-III. Überarbeitet am 12. April 2022. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/treatment-of-breast-cancer-by-stage/treatment-of-breast-cancer-stages-i-iii.html> [Letzter Zugriff: November 2024].

###

Kontakt

Yasmin Messer

Communications and Engagement Manager Solid Tumors

Novartis Pharma GmbH

Tel. +49 911 51706 533

presse.deutschland@novartis.com