

Note concernant l'usage des inhibiteurs des CDK4/6 en adjuvant et néoadjuvant dans le traitement du cancer du sein non métastatique : Alerte Sanitaire et demande d'un Plan de Sécurité Immédiat

Auteur(e)s :

Carine COHEN - Pharmaco-épidémiologiste s'exprimant en tant que patiente.
carine_sabas@yahoo.fr

Jean-Pierre THIERRY - Médecin de Santé Publique
jean-pierre.thierry@securite-patient.fr

Date : Septembre 2025

Synthèse

Cette note alerte sur des **défaillances dans l'utilisation du ribociclib (Kisqali®)** et, plus largement, pose la question de la place des inhibiteurs des **CDK4/6 en situation adjuvante et néoadjuvante dans le cancer du sein non métastatique avec récepteurs endocriniens positifs, sans surexpression HER2**.

Les CDK4/6 ont démontré leur intérêt pour le traitement des cancers du sein localement avancé ou métastatique menaçant le pronostic vital à court terme. Cette nouvelle classe thérapeutique (les inhibiteurs de kinase cycline dépendantes) est considérée comme majeure en oncologie au stade métastatique. Cette classe comprend trois médicaments : **palbociclib** (Ibrance®) **ribociclib** (Kisqali®) et **abemaciclib** (Verzenio®). Ils s'administrent par voie orale, ce qui facilite la prise en charge des patients réalisable en ambulatoire.

Compte tenu de cet avantage potentiel, des essais cliniques ont été engagés depuis 2017 afin d'évaluer l'efficacité des CDK4/6 dans le traitement des cancers du sein précoce, en adjuvant (après la chirurgie et administré sur plusieurs mois en complément de l'hormonothérapie) et en néoadjuvant (avant la chirurgie). Des études plus récentes explorent la possibilité d'utiliser les inhibiteurs CDK4/6 comme alternative thérapeutique à la chimiothérapie, dans une stratégie de désescalade thérapeutique.

Les résultats des **études adjuvantes** sont contrastés : le **Palbociclib** a présenté des résultats négatifs sur la survie sans rechute (étude PALLAS et PENELOPE-B), tandis que les **études monarchE (pour l'abemaciclib) et NATALEE pour le ribociclib** ont revendiqué une amélioration de la survie sans rechute.

Les populations de patientes concernées en France dans cette indication sont importantes et permettent de prendre la mesure des enjeux :

- L'indication du **ribociclib** concerne des cancers du sein à risque modéré représentant environ **30 à 43% des cancers du sein incidents** (environ **14.000 patientes potentiellement éligibles par an**).

- L'indication de l'**abemaciclib** concerne potentiellement **14% à 18%** des cancers du sein (environ **6000 patientes potentiellement éligibles par an**).

Ces chiffres reflètent une **éligibilité théorique basée sur les critères biologiques et cliniques généraux**. L'éligibilité réelle, après prise en compte des contre-indications, des comorbidités, et d'autres critères favorisant l'individualisation des stratégies thérapeutiques, devrait être substantiellement plus restreinte. **Les populations réellement éligibles peuvent être estimées à environ 10 000 patientes/an pour le ribociclib et 4500 patientes/an pour l'abemaciclib.**

Les résultats de ces études ont servi de base à la demande de remboursement par la sécurité sociale française nécessitant l'avis de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé. Ils ont auparavant bénéficié d'autorisation de mise sur le marché de la part de l'Agence Européenne du Médicament qui juge le ratio bénéfice-risque sans comparer leur efficacité aux autres médicaments ou standards de soins ; ce que font la HAS et les organismes dits d'HTA (évaluation des technologies de santé) en Europe.

- L'**abemaciclib** (Verzenios®) a obtenu **un avis favorable** de la HAS. La HAS a estimé le 24 mai 2023 que l'abemaciclib rendait un service médical modéré (SMR) et n'apportait **pas d'amélioration du service médical rendu comparé au traitement standard actuel (ASMR V), l'hormonothérapie après traitement chirurgical, chimiothérapie et radiothérapie si besoin**. La commission de la transparence a noté qu'elle souhaiterait être destinataire des données de l'étude PostMonarch afin de lever l'incertitude sur l'impact de l'utilisation de l'abemaciclib au stade précoce sur l'efficacité ultérieure des anti-CDK4/6 au stade métastatique (Date prévisionnelle : 2026). Il est également noté que la Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de l'avis.
- En juillet 2025, pour le **ribociclib** (Kisqali®), la Haute Autorité de Santé française a rendu **un avis défavorable au remboursement**. La Commission de la Transparence, sur la base des données des essais cliniques, a donc jugé que le **Service Médical Rendu par ce médicament était insuffisant (SMRi)** et donc **"n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique" du cancer du sein précoce** compte tenu des éléments suivants :
 - o Quantité d'effet très modeste : différence de seulement 3,1 points sur le critère composite de l'iDFS à 3 ans
 - o Impossibilité de considérer l'iDFS comme critère substitutif de la survie globale
 - o Biais méthodologiques majeurs créant une incertitude importante sur l'efficacité réelle
 - o Absence de données robustes sur la survie globale
 - o Profil de tolérance préoccupant avec un surcroît de toxicité inacceptable en adjuvant (plus toxique que les traitements standards et notamment la chimiothérapie)

Cette évaluation institutionnelle confirme les préoccupations majeures soulevées dans notre note, et largement exprimées auprès des autorités depuis fin août 2023.

Cette note approfondit l'analyse des deux indications adjuvante et néoadjuvante en intégrant des données récentes ou initialement absentes des dossiers soumis et qui n'ont pas été prises en compte par la HAS lors de l'évaluation des inhibiteurs de CDK4/6.

En adjuvant, les données de toxicité connues par la FDA et l'EMA ont révélé une toxicité mortelle du ribociclib supérieure à la chimiothérapie standard.

- 16 décès attribués au ribociclib selon l'EMA et la FDA (vs 4 dans le bras témoin)
- Mortalité liée au traitement de 0,6%, soit au moins le double de celle de la chimiothérapie (0,3%)

- Toxicité cardiovasculaire persistant après l'arrêt avec des décès survenant post-traitement, avec une incertitude sur le nombre d'évènements de grade 5 arrivant après la fin du traitement
- Seulement 42,8% des patientes capables de compléter le traitement prévu

Le phénomène connu d'échappement tumoral précoce induit par les deux CDK4/6.

Pour le ribociclib, **en néoadjuvant, un échappement tumoral précoce touche 66 à 73% des patientes en six mois dans les études FELINE et CORALLEEN**, compromettant l'efficacité thérapeutique et sélectionnant des **clones tumoraux plus agressifs**.

En adjuvant, les résistances acquises sous CDK4/6 privent les patientes qui récidivent du bénéfice reconnu de ces molécules en phase métastatique :

- Dans NATALEE : seulement 14,5% des patientes métastatiques du groupe traité reçoivent à nouveau des CDK4/6
- Dans MonarchE : seulement 10% des patientes métastatiques du groupe traité accèdent aux CDK4/6

Cette stratégie peut conduire à **une perte d'espérance de vie d'au moins 12 à 14 mois**, correspondant au bénéfice de survie globale des CDK4/6 en première ligne métastatique pour les patientes non-exposées en adjuvant, voire davantage en cas de résistance croisée à la seconde ligne thérapeutique ou en cas de métastases devenues triple négatives.

Pour **l'abemaciclib**, l'essai CARABELA permet d'établir que **l'échappement tumoral est bien un effet de classe, dont les conséquences apparaissent dans MonarchE (Corti et al. 2025)**.

Cette note attire également l'attention sur de graves problèmes éthiques concernant l'information donnée aux patientes, et vise aussi, plus largement, la problématique des modalités d'inclusion de nouvelles patientes dans des essais cliniques affichant un objectif de « désescalade thérapeutique » tout en positionnant de nouveaux médicaments tels que les CDK4/6.

Lors du recrutement de patientes dans les essais cliniques encore en cours, nous alertons sur l'absence d'une information correcte sur :

- La toxicité comparée à la chimiothérapie standard dans le traitement du cancer du sein non métastatique
- L'absence de bénéfice démontré sur la survie globale durant les quatre ou cinq premières années
- Le risque connu d'impasse thérapeutique en cas de récurrence métastatique
- Les alternatives thérapeutiques disponibles (selon les résultats de tests génomiques validés, y compris tests BCRA, séquences différentes de chimiothérapie et prise en charge adaptée limitant ses effets secondaires, voire permettant d'éviter la chimiothérapie chez certaines patientes)
- Les avis de la Haute Autorité de Santé à la suite de l'évaluation comparative avec les standards de soins, ainsi que sur l'utilisation des tests génomiques.

Des experts internationaux indépendants, de plus en plus nombreux, recommandent de ne pas utiliser les CDK4/6 dans le cancer du sein non métastatique, s'appuyant sur les constats suivants :

- Les mécanismes de résistance acquise et l'impasse thérapeutique qui en résulte
- L'échec confirmé du Palbociclib en adjuvant (études PALLAS et PENELOPE-B)
- Les conclusions négatives en néoadjuvant (échappement tumoral dans CARABELA et FELINE, toxicité plus importante que la chimiothérapie standard dans ADAPTcycle)
- Les données de toxicité mortelle, notamment cardiovasculaire, toxicité commune à toute la classe

Pourtant, **des centaines et potentiellement des milliers de patientes restent encore exposées dans des essais cliniques (RIBOLARIS, CALHYS, NoLEEta notamment) et en routine clinique y compris hors indication ou hors remboursement, alors que les essais cliniques sont à l'origine d'un débat scientifique contradictoire, et surtout, indépendamment de ce contexte particulier, sans que l'information adéquate sur les risques connus et les bénéfices hypothétiques attendus leur soient communiquée.**

Cette situation viole le principe fondamental de ne pas nuire et nécessite une action immédiate des autorités sanitaires pour :

- **Protéger les patientes** actuellement exposées ou ayant été exposées, en cancer du sein non métastatique, à l'ensemble des inhibiteurs des CDK4/6
- **Restaurer une information éthique et transparente** sur les effets de cette classe
- Instaurer un processus de **codécision éclairée** intégrant les avis d'experts indépendants
- Mettre en place un **suivi spécialisé pour toutes les patientes déjà exposées.**

Chaque jour de retard dans la transmission de cette information aux patientes les maintient exposées à des toxicités sans bénéfice prouvé sur la survie globale, tout en compromettant leurs futures options thérapeutiques, et ce indépendamment de l'inhibiteur CDK4/6 utilisé. Nous demandons instamment que soit délivrée une information complète aux femmes qui ont été exposées, sont actuellement traitées, ou sont susceptibles de se voir proposer les inhibiteurs de CDK4/6 comme option thérapeutique dans le cancer du sein non métastatique, que ce soit en pratique courante ou dans le cadre d'essais cliniques en cours ou à venir. Cette information doit leur permettre de prendre une décision éclairée concernant la poursuite ou l'arrêt de ce traitement, et d'assurer un suivi spécialisé adapté pour toutes les patientes ayant reçu ces inhibiteurs des CDK4/6.

Il s'agit donc de demander un moratoire permettant la **suspension immédiate de l'exposition dans les études avec le ribociclib (RIBOLARIS, CALHYS et NoLEEta) ainsi que la réévaluation de toutes les patientes exposées ou actuellement sous traitement.** Cette démarche nécessite une information systématique de toutes les patientes exposées aux inhibiteurs des CDK4/6 en adjuvant/néoadjuvant.

Une **pharmacovigilance renforcée** devrait ainsi être instaurée avec une **enquête rétrospective** et un suivi des patientes exposées permettant notamment l'analyse de la **cinétique des récives et de la survie post-récive, en fonction des traitements.** Cette enquête doit permettre également d'identifier les patientes « *perdues de vue* » des essais cliniques et celles qui auraient interrompu leur traitement par CDK4/6 en raison des effets secondaires ou des progressions.

Leur suivi devrait associer un **séquençage tumoral et suivi ctDNA financés par les laboratoires concernés** et une **surveillance cardiovasculaire renforcée.** Un Centre national spécialisé devrait coordonner le suivi et les analyses sous la conduite d'un comité de pilotage sans liens d'intérêt.

Enfin les **données de vie réelle françaises et internationales** (OPTUM, BIPS) devraient être exploitées (SNDS et bases de données gérées par l'INCa et UNICANCER) sous la responsabilité d'un tiers de confiance sans lien d'intérêt, tel que le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE.

L'utilisation actuelle des inhibiteurs CDK4/6 en situation adjuvante et néoadjuvante constitue un problème de santé publique majeur. Bien que l'avis défavorable de la HAS ne concerne spécifiquement que le ribociclib, une réévaluation est prévue sur l'Abemaciclib avant mai 2026, notamment par rapport aux traitements reçus dans l'essai clinique MonarchE en phase métastatique, et les problèmes identifiés constituent un effet de classe pour l'ensemble des CDK4/6. A partir de cet constat, nous demandons que la communication des informations indispensables s'accompagne de la mise à disposition d'outils d'aide à la **décision partagée entre médecins et patient**, notamment grâce à des aides visuelles comme l'outil

Predict Breast (déjà validé par la HAS dans certaines indications), ainsi que l'usage de fiches d'information compréhensibles sur les bénéfices/risques attendus dans les essais cliniques et la mention d'un lien vers une version grand public des avis de la HAS qui devaient être communiqués systématiquement.

Mortalité liée au traitement (grade 5)

L'analyse comparative des données de mortalité dans NATALEE montre des incohérences entre les évaluations réglementaires et les publications académiques, qui interpellent en particulier sur le nombre de décès après la fin du traitement. **Le rapport de l'EMA attribue 16 décès aux effets indésirables du ribociclib (grade 5, Table 64, page 108)¹, information confirmée par la FDA (Reference ID: 5447669, révisée en septembre 2024)². Cette notice contraste avec la publication³, qui rapporte 20 décès sous traitement toutes causes confondues (0,8%) dans le bras ribociclib contre 9 dans le bras témoin (0,4%). Cette publication ne rapporte que 11 décès parmi les 16 événements de grade 5 attribués au Ribociclib par les autorités, en omettant les décès survenus après la fin du traitement, liés aux toxicités cardiovasculaires à long terme, avec pour effet de nier la causalité sur ces 16 événements de grade 5, malgré la notice de la FDA, le risque relatif de 4 par rapport au groupe témoin (avec 4 grade 5 dans le groupe témoin), et la causalité établie sur l'ensemble des événements de grade ≥ 3 dans NATALEE.**

Cette discordance entre l'évaluation concordante des autorités réglementaires, notamment via la notice de la FDA, et la communication scientifique interpelle sur la transparence et l'éthique de l'information. La mortalité attribuée aux effets secondaires du ribociclib dans NATALEE, 0.6% en 2023, représente déjà le double de celle attendue sous chimiothérapie standard, 0.3%⁴. **Exprimé en risque relatif les patientes traitées par ribociclib ont 4 fois plus de risque de décès liés au traitement que celles du groupe témoin.** Cette omission compromet l'information éclairée des professionnels et des patientes.

Toxicité cardiovasculaire : un risque à long terme mal quantifié

L'étude NATALEE révèle une augmentation des événements thromboemboliques et cardiovasculaires sous ribociclib, avec plusieurs décès attribués qui se sont produits après la fin du traitement. Avec un suivi médian de 40.3 mois, l'évaluation des risques cardiovasculaires à long terme reste lacunaire après l'arrêt du traitement, or les décès liés aux toxicités cardiovasculaires sont en principe plus nombreux au long terme^{5,6,7}. Cette limitation temporelle permet de parler de **sous-estimation des complications tardives, notamment chez les patientes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants en vie réelle alors que l'étude NATALEE a inclus des patientes en meilleure santé cardiovasculaire et plus jeunes que la population ciblée en vie réelle⁸.**

En pratique clinique courante, la mortalité pourrait ainsi être nettement plus élevée pour plusieurs raisons⁹. Les patientes traitées en routine sont généralement plus âgées que celles incluses dans l'essai et présentent souvent un profil cardiovasculaire plus défavorable. Par ailleurs, les effets toxiques mortels des inhibiteurs de CDK4/6 persistent plusieurs années après l'arrêt du traitement, ce qui amplifie le risque de complications mortelles à long terme¹⁰. Cette cascade d'effets indésirables pourrait ainsi augmenter le risque de mortalité lié à la toxicité observé dans l'essai, créant ainsi un **décalage encore plus important entre résultats expérimentaux et réalité clinique en vie réelle.**

La fréquence de ces événements cardiovasculaires indésirables¹¹ et les coûts associés¹² soulignent la nécessité d'une collaboration entre oncologues et cardiologues (cardio-oncologie) pour la surveillance des patientes exposées aux inhibiteurs des CDK4/6¹³. Cette toxicité potentiellement mortelle et persistant après l'arrêt du traitement, avec une incertitude majeure sur le nombre final de décès, n'est pour nous pas compatible avec une utilisation non informée, en prévention chez des femmes sans maladie apparente après un traitement standard. Ce constat justifie pleinement d'informer sans délai les patientes déjà exposées aux inhibiteurs CDK4/6, particulièrement celles sous ribociclib qui subissent les conséquences d'une communication particulièrement défailante.

Profil de toxicité globale

Le ribociclib présente un **profil de toxicité particulièrement sévère avec 12% d'événements indésirables graves, soit trois fois plus que le groupe témoin (4%)**. La neutropénie de grade 3/4 affectait 44,3% des patients sous ribociclib dans NATALEE contre 0,9% dans le groupe témoin. Les événements hépatiques graves touchaient 8,6% versus 1,7%, et l'ensemble des événements indésirables graves concernaient 14,1% versus 10,5% des patients. Cette toxicité excessive apparaît dans la notice de la FDA.

Ces taux s'aggravent avec la dose de 600 mg, utilisée dans les essais néoadjuvants et en cancer avancé: MONALEESA-2 rapporte une neutropénie de grade 3/4 chez 63,8% des patientes sous ribociclib versus 1,2% sous placebo, une toxicité hépatobiliaire chez 14,4% versus 4,8% et une prolongation de l'intervalle QT chez 4,5% versus 2,1%. L'analyse poolée des études MONALEESA confirme une neutropénie de grade 3/4 chez 60% des patients traités. **En cancer non métastatique, l'essai néoadjuvant ADAPTcycle (N=554), montre que 88 patientes ont arrêté le traitement prématurément, 62 (19.7%) sous ribociclib versus 26 (14.2%) dans le bras sous chimiothérapie, dont 16.6% versus 10.4% en raison d'un effet secondaire**. Les effets secondaires de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient la neutropénie, avec là encore un déséquilibre statistiquement significatif, 34.3% sous ribociclib contre 13.3% sous chimiothérapie, et les toxicités hépatiques¹⁴. La phase néoadjuvante s'est terminée en 2023, mais au vu de ces données accablantes de toxicité comparée, l'industriel a cependant décidé de continuer à fournir du ribociclib en adjuvant, avec pour conséquence de prolonger l'exposition de ces patientes sur plusieurs années.

Un autre élément critique **concerne l'adhérence au traitement : seules 42,8% des patientes ont complété les trois ans de ribociclib prévus dans NATALEE, avec 19,4% de censure pour le calcul de l'iDFS (invasive Disease-Free Survival - survie sans maladie invasive) dans le groupe ribociclib**. Cette censure élevée signifie qu'une majorité des patientes n'ont pas pu terminer le traitement prescrit¹⁵, un témoin d'une toxicité importante et une qualité de vie dégradée. **L'impact sur la stabilité professionnelle des femmes actives n'est pas documenté**, malgré l'impact délétère des traitements sur les capacités cognitives¹⁶ -- la question posée concerne la proportion de femmes en activité ayant réussi à conserver un même emploi malgré trois années de ribociclib, avec ses conséquences familiales, professionnelles et pour la société¹⁷.

Le ribociclib présente par ailleurs des **effets secondaires communs avec les traitements endocriniens**, incluant des atteintes hépatiques et cardiovasculaires, et une fatigue significative. En vie réelle, ce chevauchement d'effets indésirables **peut compromettre l'observance thérapeutique aux traitements endocriniens**. Or l'adhérence constitue un enjeu de santé publique reconnu comme majeur¹⁸, alors que la poursuite soutenue **des traitements endocriniens amène des bénéfices significatifs, rapides et durables sur la survie globale**¹⁹ contrairement aux bénéfices non démontrés pour les inhibiteurs des CDK4/6.

Dans le contexte du cancer du sein non métastatique, **les inhibiteurs de CDK4/6 créent un effet domino particulièrement problématique**. La fatigue chronique induite par ces traitements peut entraîner une **inactivité physique forcée pendant les deux ou trois années de traitement chez certaines patientes**. Cette sédentarité prolongée rendrait ainsi très difficile la reprise rapide d'une activité sportive ou d'un exercice physique après la chimiothérapie, contrairement aux recommandations actuelles. **L'absence d'exercice physique pourrait alors majorer la cardiotoxicité au long terme des anthracyclines, chimiothérapie standard utilisée dans ce contexte thérapeutique**.

Échappement tumoral précoce

Les données de l'étude FELINE²⁰, publiée en 2020, ont dévoilé l'ampleur du problème des **résistances acquises**. **Sous ribociclib, 10-11% des tumeurs montrent une croissance continue durant l'exposition au ribociclib, et 11% présentent un phénomène de rebond caractérisé par une décroissance initiale suivie d'une reprise de croissance, phénomène absent sous Létrozole seul**. Seulement 10% des patientes maintiennent une réponse soutenue sous ribociclib, contre 24% sous Létrozole seul, **inversant paradoxalement le bénéfice attendu**²¹. Ces données statistiquement significatives constituent un signal

majeur qui aurait dû conduire en 2020 à l'arrêt des études démarrées en 2017, avec une réévaluation de la stratégie thérapeutique. D'autant plus que CORALEEN rapporte quatre progressions dans le groupe sous ribociclib contre zéro dans le groupe contrôle (deux patientes avec une augmentation du nombre de ganglions atteints, et deux patientes rendues HER2+), ce qui est aussi statistiquement significatif²²

Ces progressions cliniques sont matérialisées par l'échappement du Ki67, indice de prolifération tumorale, chez 66-73% des patientes entre J14 et J180^{23,24}. Cela confirme l'acquisition rapide de résistances, malgré le maintien du Létrozole jusqu'à l'intervention chirurgicale dans FELINE, alors que le Létrozole donné seul stabilise le Ki67 plus durablement dans le bras qui n'a pas reçu de ribociclib. L'échappement tumoral n'est pas un événement rare ; il touche la majorité des patientes en moins de six mois. **Les mécanismes biologiques de ces résistances moléculaires acquises sont décrits dans l'étude FELINE, dès les premières semaines²⁵, et retrouvés indépendamment dans l'étude CORALLEEN (Figure 6 du poster²⁶).**

Or dans RIBOLARIS, l'essai impose 2,5 années d'exposition adjuvante supplémentaire au ribociclib à toutes les patientes, y compris aux 60% reconnues comme devenues résistantes durant la phase néoadjuvante (« non-répondeuses »). Dans cette étude de phase 2, la recherche de la toxicité maximale via une dose cumulée plus élevée que dans NATALEE pourrait paradoxalement aggraver encore davantage les résistances acquises, en continuant de sélectionner des clones tumoraux de plus en plus agressifs.

Les résistances acquises constituent également un effet commun à toute la classe des inhibiteurs de CDK4/6, comme le confirme l'essai CARABELA sur l'abemaciclib^{27,28}. Bien que l'échappement du marqueur Ki67 semble moins rapide qu'avec le ribociclib, il reste néanmoins significativement plus fréquent qu'avec la chimiothérapie standard. **Cette résistance acquise, caractérisée par un rebond du Ki67, touche 17% des patientes traitées par abemaciclib contre 2% de celles recevant une chimiothérapie,** soit une différence statistiquement significative ($P < 0.0001$). Ce phénomène de résistance persiste malgré la poursuite du Létrozole jusqu'à la chirurgie, indiquant que l'association hormonothérapie plus inhibiteur de CDK4/6 induit aussi des résistances au Létrozole seul.

Ces données soulignent que le développement de résistances constitue un défi thérapeutique inhérent à cette classe médicamenteuse dans le cancer du sein non métastatique²⁹.

Pour l'abemaciclib, une étude de cohorte sur 163 patientes traitées en adjuvant révèle des mécanismes d'échappement plus délétères que ceux observés en situation métastatique³⁰. **Parmi les 15 patientes (9,2%) ayant récidivé, 50% ont présenté une perte d'expression des récepteurs hormonaux lors de la récurrence ($ER \leq 10\%$) malgré une forte positivité initiale, et 90% des tissus de récurrence analysés montraient des altérations de la voie p53 (mutations TP53, délétions ou amplifications MDM2).** Contrairement aux données métastatiques typiques, aucune mutation RB1 n'a été détectée et seule une mutation ESR1 identifiée, suggérant une transformation préférentielle vers un phénotype d'emblée plus agressif, de type basal-like/triple-négatif, par rapport aux mécanismes de résistance classiquement décrits en métastatique³¹. La moitié des patientes ont progressé en trois mois en première ligne de traitement métastatique, et les auteurs concluent que **les patientes qui développent des métastases durant ou suivant l'exposition adjuvante à l'abemaciclib ont un besoin urgent de thérapies de secours dédiées, du fait de cette impasse thérapeutique où les place la résistance acquise aux traitements standards.**

En effet, en situation métastatique, les inhibiteurs de CDK4/6 sont généralement arrêtés dès les premiers signes de résistance, souvent avant 2 ou 3 ans, et les résistances sont peut-être moins délétères du fait de cette gestion individualisée de la résistance, contrairement au cancer du sein non métastatique, comme l'indique l'investigateur de FELINE³².

Il semble aberrant de priver les patientes métastatiques de ces médicaments certes toxiques mais efficaces en cancer métastatique, pour les réserver exclusivement aux patientes non métastatiques, en imposant 2 ou 3 ans, aveuglement et arbitrairement, malgré les résistances moléculaires qui émergent dès les premières semaines en néoadjuvant (FELINE), et une relation dose-effet inversée (MonarchE)³³.

Ces points justifient également une information des patientes concernées.

Conséquences du traitement précoce par inhibiteurs de CDK4/6 sur la survie globale en situation métastatique

Les données disponibles dans les dossiers réglementaires européens sur les premières années des essais confirment la perte de chances au moment des récidives métastatiques dans les groupes traités, sous ou après le traitement adjuvant, avec l'impasse thérapeutique liée aux résistances acquises. Dans MonarchE³⁴, parmi 203 patientes qui ont récidivé dans le bras traité (table 41 page 67), seules 1+15+5=21 patientes reçoivent l'abemaciclib, palbociclib ou ribociclib (table 42 page 68) soit 10%. Dans NATALEE, dans le groupe traité, 1.9%/13.1%=14.5% des patientes qui ont reçu des traitements anti-cancéreux au-delà du ribociclib adjuvant, ont de nouveau reçu des inhibiteurs des CDK4/6 (pages 58-59)³⁵. Et leur durée de réponse n'est pas rapportée.

L'étude de Corti confirme que ces patientes métastatiques préalablement exposées à un CDK4/6 ont des survies sans progression très inférieures à un an, de l'ordre de trois mois. La perte de chances concerne donc plusieurs années de survie sans progression espérées en première ligne métastatique, du fait du choix stratégique de réserver les CKD4/6 aux situations adjuvantes, au lieu de pouvoir en disposer en cas de récidive métastatique (sur les cinq premières années au moins).

L'administration d'inhibiteurs de CDK4/6 en adjuvant ou néoadjuvant prive donc les patientes qui développent ensuite des métastases du bénéfice de ces traitements, avec une perte d'espérance de vie que nous estimons à 12 à 14 mois au moins, car correspondant au bénéfice de survie globale attendu quand ces mêmes molécules sont utilisées en première ligne métastatique. Pire, chez ces patientes métastatiques placées d'emblée en seconde ligne de traitement, l'exposition préalable aux CDK4/6 induit des résistances croisées qui limitent l'efficacité de tout l'arsenal thérapeutique disponible, notamment via l'apparition de patientes triple négatives beaucoup plus nombreuses, avec ses conséquences sur la survie comparativement à une chimiothérapie adjuvante seule.

Le choix thérapeutique consistant à exposer l'ensemble des patientes à un traitement adjuvant ou néoadjuvant, alors que celui-ci ne prévient ni ne retarde la rechute chez une proportion significative d'entre elles, soulève des questions éthiques majeures³⁶ - Cette approche, qui repose sur un bénéfice hypothétique pour une minorité de patientes, nécessite une information transparente et complète que les patientes ne reçoivent actuellement pas, constituant ainsi un déficit d'information préoccupant du point de vue éthique³⁷.

Par ailleurs, les recommandations de l'ESMO sur les algorithmes de traitement du cancer métastatique (Avril 2025)³⁸ présentent une lacune notable : elles n'intègrent pas de stratégies spécifiques pour la prise en charge des femmes qui développent des métastases pendant ou après une exposition adjuvante ou néoadjuvante à l'abemaciclib ou au ribociclib³⁹. Cette population de patientes, pourtant cliniquement identifiée, reste insuffisamment considérée dans les protocoles thérapeutiques. La réticence observée dans la communauté médicale à aborder ouvertement cette problématique soulève des interrogations sur l'adéquation des pratiques d'information et de prise en charge de ces patientes

Autres considérations préoccupantes

Dans les protocoles RIBOLARIS et CALHYS, des informations essentielles au suivi de patientes (suivi ctDNA, analyses génétiques), mentionnées dans le formulaire de consentement, n'ont pas été produites au moment où elles seraient utiles, ni leurs résultats systématiquement communiqués (notamment pour le prélèvement initial). Et le suivi clinique apparaît insuffisant avec l'absence d'imagerie régulière entre J0 et J180 et l'absence de mesure du Ki67 à J14, malgré un second prélèvement imposé pour les analyses de séquençage. Cela empêche l'identification précoce des patientes en échec thérapeutique, et l'identification de cibles thérapeutiques par ciblage des mutations. Cette approche contraste avec le protocole décrit dans l'étude FELINE qui incluait un suivi mensuel rigoureux par imageries comprenant une modélisation mathématique.

Dans RIBOLARIS, le test PAM50 guide les décisions thérapeutiques alors qu'il n'a pas été validé par la HAS pour une utilisation au moment du diagnostic⁴⁰, et en l'absence de données l'évaluant dans cette nouvelle indication post-néoadjuvante (données rétrospectives de survie globale de CORALEEN). Aucun test validé n'étant proposé, cette stratégie impose du ribociclib et peut-être une chimiothérapie, à des femmes qui pouvaient les éviter, et prive certaines d'une chimiothérapie dont elles pourraient bénéficier, par exemple en cas de progression ganglionnaire, cas où le PAM50 a déjà interdit la chimiothérapie.

Et selon les recommandations françaises sur l'utilisation des tests, la perte de chance liée à la privation de chimiothérapie est considérée comme systématique pour certaines patientes non ménopausées, quels que soient les résultats des tests. Pourtant, ces femmes ne reçoivent pas cette information, en violation des recommandations qui imposent une information des patientes sur les risques encourus et connus.

Enfin, les femmes qui ont davantage de risques, en lien avec un cancer de type BCRA sont privées du test BCRA pour pouvoir les inclure dans RIBOLARIS (comme dans NATALEE⁴¹), et celles qui ont un cancer post-partum diagnostiqué dans les 10 ans qui suivent la dernière grossesse⁴², ne sont pas informées de ce risque plus élevé, qui pourrait influencer le choix du test (test Blueprint) et la stratégie thérapeutique⁴³, de même que les femmes qui ont très peu ou plus du tout de récepteurs à la progestérone⁴⁴ -- ce qui compromet également le pronostic en cas de progression métastatique⁴⁵.

Les études CALHYS et RIBOLARIS ont aussi un schéma posologique problématique : 600 mg par cycles en néoadjuvant. Ce dosage est davantage délétère que les 400 mg en continu testés dans FELINE et LEADER⁴⁶, et plus toxique que les 400 mg par cycles de NATALEE. L'escalade thérapeutique n'est pas justifiée, et contre-productive, puisque l'étude FELINE avait montré son caractère significativement plus délétère sur l'évolution de la taille des tumeurs par rapport au Létrozole seul (Figure 4d⁴⁷).

En plus de l'impact connu des délais de chirurgie, y compris chez les personnes âgées⁴⁸, CALHYS devrait enregistrer encore plus de décès que NATALEE, notamment d'origine cardiovasculaire, compte tenu de l'association à une radiothérapie chez les patientes âgées les plus fragiles. Mais via un communiqué de presse sur l'étude ASTER-70, il est précisé un objectif de remplacer la chimiothérapie par les inhibiteurs des CDK4/6 chez les patientes âgées⁴⁹, malgré la décision négative de l'industriel pour le Palbociclib⁵⁰, la décision négative de la HAS sur le ribociclib, la toxicité majorée dans ADAPTcycle, et le positionnement contraire de l'industriel sur un remplacement de la chimiothérapie par l'abemaciclib (CARABELA). Ainsi, le Palbociclib continue d'être promu par l'investigateur en néoadjuvant⁵¹. (OSEUS⁵²).

Nous constatons donc une confusion dangereuse chez les patients et les professionnels, en affirmant à l'encontre des notices américaines et des autres données disponibles (ADAPTcycle), que deux à trois ans d'inhibiteurs des CDK4/6 sont « mieux tolérés » que la chimiothérapie adjuvante, en particulier chez les personnes âgées, alors même que les études MonarchE et NATALEE ont mises en évidence une toxicité élevée chez des patientes plus jeunes, avec des événements indésirables mortels au moins deux fois plus fréquents.

Il est établi que l'hormonothérapie néoadjuvante entraîne une perte de survie comparativement à la chimiothérapie néoadjuvante dans cette indication⁵³. Cette donnée n'est pas communiquée aux patientes incluses dans les essais RIBOLARIS et CALHYS⁵⁴. Plus préoccupant encore, l'association du ribociclib à l'hormonothérapie néoadjuvante s'avère encore plus défavorable que le Létrozole en monothérapie (FELINE, Figure 4d)⁵⁵.

Cette situation soulève des questions importantes concernant l'information délivrée aux patientes. L'omission de ces données de référence, pourtant officiellement documentées par l'Institut National du Cancer⁵⁶, et la HAS (tests génomiques⁵⁷), compromet la qualité du consentement éclairé. Les patientes ne peuvent évaluer correctement le rapport bénéfice-risque lorsque les comparaisons avec les standards thérapeutiques établis ne leur sont pas présentées.

L'impact délétère cumulatif de ces trois facteurs - infériorité de l'hormonothérapie néoadjuvante, aggravation des résistances et des progressions pendant la phase néoadjuvante par l'ajout du ribociclib, et toxicité beaucoup plus élevée du ribociclib par rapport à la chimiothérapie standard - constitue un élément déterminant qui devrait figurer au premier plan de l'information pré thérapeutique donnée aux patientes.

II. ABSENCE D'EFFICACITÉ DÉMONTRÉE

Survie globale : absence de démonstration

L'analyse des données de survie globale révèle l'absence de bénéfice statistiquement significatif du ribociclib, durant les quatre années de suivi. Dans NATALEE, le Hazard Ratio pour la survie globale n'atteint pas le seuil de significativité statistique, invalidant l'hypothèse d'un bénéfice en survie (sans aucune gestion du risque alfa d'ailleurs), sachant que les autres médicaments évalués dans la population avec récepteurs endocriniens n'ont eu besoin que de quelques années pour montrer un bénéfice significatif en survie globale (Anthracyclines⁵⁸, Taxanes⁵⁹, Olaparib, Everolimus dans l'étude Swog S1207 chez les femmes non ménopausées). Cette absence de bénéfice rapide sur le critère primordial qu'est la survie globale, dans un contexte où le traitement expose les patientes à une toxicité mortelle et un risque de résistance aggravée, remet en question le rapport bénéfice-risque de ce choix thérapeutique⁶⁰.

L'aggravation de la sévérité des tumeurs, liée aux résistances acquises, ne permet pas de prédire la survie globale à partir de la survie sans récidence, les deux courbes étant déconnectées du fait de ce phénomène d'aggravation de la sévérité des métastases, avec **une évolution létale plus précoce chez les patientes devenues métastatiques dans le groupe traité, au moins durant les cinq premières années**. Une tendance inverse est même rapportée en début d'étude, avec un excès de mortalité significatif dans NATALEE, lié à la toxicité du traitement et aux résistances acquises, avec une survie des patientes devenues métastatiques qui est pénalisée dans le bras traité.

Censure informative et biais d'accès aux traitements standards : des failles méthodologiques graves

Un excès d'abandon ou de perte de suivi dans le bras contrôle est constaté dans les études en ouvert, notamment NATALEE, à hauteur d'environ 20% des patientes. Cette censure informative survient lorsque les raisons de sortie de l'étude créent un biais majeur dans l'analyse, avec des patientes qui quittent l'étude pour cause de progression ou de toxicité, et qui vont ensuite décéder dans un autre centre, mais restent codées en « *perdues de vue* » dans la base de données de NATALEE.

De plus, **les données de survie globale sont fortement biaisées dans le groupe témoin. Une grande partie des patientes n'ont pas eu accès aux inhibiteurs de CDK4/6 en cas de récidence et de métastases alors que ces médicaments ont démontré leur efficacité dans cette indication métastatique et constituent un standard**. Dans MonarchE, 31+58+23=112 patientes ont eu accès à l'abemaciclib,

palbociclib ou ribociclib sur 308 femmes dans le groupe témoin, soit 36% (pages 67-68 du dossier européen) et dans NATALEE, 6.5% / 17.3% = 37.6% (pages 58-59 du dossier européen). **Cette privation accélère artificiellement la mortalité dans le groupe témoin, comparé aux pays où ces traitements sont disponibles, dont la France.** Ce biais sur l'accès aux traitements de référence apparaît dans l'étude MonarchE, où la liste des traitements administrés en cas de maladie métastatique figure en page 68 du dossier réglementaire de l'EMA⁶¹, et de manière similaire, dans NATALEE. **Et il est évident que ce problème de bras témoin sous-optimal génère un biais important, combiné de plus à la censure informative, et cela peut enlever toute crédibilité aux données de survie globale ultérieures, par exemple dans MonarchE qui a prévu un suivi à 7 ans⁶².**

Une démonstration rigoureuse de l'efficacité en iDFS et en survie globale nécessiterait a minima un accès systématique aux inhibiteurs des CDK4/6 en cas de métastases dans le groupe témoin, ainsi qu'une transparence totale dans le rapport et l'analyse des données de censure, en récupérant les informations de survie globale de toutes les femmes censurées.

En effet, les données de survie globale peuvent être consolidées en recherchant dans les bases de données publiques les décès parmi les patientes perdues de vue. Dans MonarchE, elles sont classées comme perdues de vue d'après le protocole, et non pas considérées a priori comme vivantes si aucune trace de décès n'est retrouvée dans les bases de données publiques. Dans NATALEE, ce point important n'a pas été implémenté, malgré 20% de censure⁶³.

Cette opposition trouve un écho institutionnel majeur dans l'évaluation de la Haute Autorité de Santé française concernant le ribociclib. La HAS a en effet rendu un avis attribuant un Service Médical Rendu insuffisant (SMRi) au ribociclib en indication adjuvante. Cette évaluation signifie concrètement que la HAS considère que ce traitement "n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique" du cancer du sein précoce. Un SMRi constitue la notation la plus défavorable possible dans le système d'évaluation français et se traduit par une absence de prise en charge par l'Assurance Maladie⁶⁴.

Malgré la controverse croissante sur ces points essentiels, les industriels refusent de fournir les données aux experts qui les réclament, ainsi qu'une analyse en sous-groupe de survie globale qui n'inclurait que les pays où les patientes du groupe témoin ont eu accès aux inhibiteurs des CDK4/6 en cas de maladie métastatique, et en décrivant les durées effectives de traitement.

En l'absence de ces données, les durées de traitement risquent d'augmenter en vie réelle compte tenu de la pression exercée sur les prescripteurs, notamment par le biais d'incitations financières documentées aux États-Unis et de programmes de formation orientés, illustrée dans l'étude TRADE (ASCO 2025)⁶⁵ alors que l'extrapolation des essais à la vie réelle devrait prendre en compte la relation dose-effet inversée dans MonarchE : taux de récurrence à 3 ans de 91.2% (89.1, 92.9) chez les femmes qui ont arrêté le traitement dans les premiers mois, versus 86.8% (84.4, 88.9) chez celles qui ont reçu au moins 22 mois de traitement⁶⁶ établissant un constat possible de relation dose/effet inversée (d'où l'importance de disposer des données des patientes censurées et perdues de vue, et d'une analyse tenant compte des co-variables, tamoxifène, etc.)

En supposant que ces traitements montrent un jour une efficacité sur la survie globale calculée dans les pays où le bras témoin a eu accès aux inhibiteurs des CDK4/6 en situation métastatique - ce qui reste à établir - et en supposant qu'une patiente correctement informée accepte une efficacité décalée de plus de cinq ans dans le temps pour « compenser » la surmortalité et les résistances acquises impactant le bras traité au moins lors des premières années, **la toxicité et l'information adéquate des patientes demeurent problématiques chez des femmes en rémission recevant un traitement à visée préventive.**

En médecine préventive, le principe fondamental impose que les effets indésirables graves, a fortiori mortels, demeurent exceptionnels, quel que soit le bénéfice escompté. **L'approche consistant à attribuer un poids égal à tous les décès, qu'ils surviennent durant les cinq premières années ou ultérieurement, qu'ils soient liés au cancer du sein ou aux toxicités médicamenteuses, pose un problème éthique**

fondamental. Cette problématique illustre parfaitement les tensions éthiques décrites dans la littérature philosophique sous l'appellation de 'dilemme du trolley'. Ce paradigme révèle l'opposition fondamentale entre une approche utilitariste (maximiser le bénéfice global) et une éthique déontologique (respecter l'intégrité individuelle). En oncologie préventive, cette tension se cristallise autour de la question : peut-on accepter des décès liés à la toxicité thérapeutique pour peut-être prévenir des décès futurs par récurrence cancéreuse ? La spécificité du cancer du sein adjuvant amplifie ce dilemme, car nous exposons une majorité de patientes à des risques certains, notamment celles qui récidiveront avec des métastases plus sévères, pour un bénéfice incertain attendu chez une minorité. L'étude NATALEE permet de calculer le NNT, soit le nombre de patientes à traiter pour éviter ou retarder en théorie une récurrence (iDFS) : il est de 30. **Face aux biais méthodologiques accablants, et à ce manque de transparence, d'éthique et d'information des patientes, les experts internationaux indépendants, de plus en plus nombreux, s'opposent à l'utilisation systématique actuelle des CDK4/6 en adjuvant ou néoadjuvant.**^{67,68,69,70}

Risques liés au retard de traitement et aux biopsies multiples

Le report du traitement peut atteindre plus de deux mois dans l'étude RIBOLARIS : ces délais ont été constatés en février 2025 lors de la reprise de l'étude, après sa suspension pour cause de contamination du ribociclib avec le nitrosamide⁷¹. **Les délais sont également présents en cas de non-inclusion à la suite des résultats du second prélèvement par biopsie, ou encore si la patiente refuse l'inclusion, ou si elle doit quitter le centre du fait d'une perte de confiance notamment suite à une divergence sur la stratégie thérapeutique** (compte tenu notamment des délais de transfert du dossier à un nouveau centre).

Des données publiées récemment démontrent **que les retards de traitement chirurgical augmentent significativement le risque de mortalité, avec une augmentation du risque commençant dès 30 jours et pouvant atteindre 86%, 134% et 183% selon les sous-types de cancer du sein**⁷². Ce retard imposé pour une étude constitue donc un risque important de perte de chance pour les patientes. De surcroît, les protocoles chirurgicaux n'intègrent pas systématiquement toutes les mesures de prévention de la dissémination tumorale per-opératoire⁷³.

Enfin le second prélèvement biopsique imposé par l'étude, augmente aussi le risque de récurrence, sans que les patientes aient été préalablement informées de ces risques lors de l'inclusion⁷⁴.

Enfin, un communiqué de l'ANSM⁷⁵ a établi que la phase néoadjuvante de RIBOLARIS a déclenché des progressions chez au moins 5% des patientes non censurées, alors que l'étude MINDACT, qui sert de bras témoin dans le protocole, indique un taux de progressions attendu dans la même population de 4% sur cinq ans, soit 0.4% sur les six premiers mois. **Mais l'industriel dont le statisticien supervise le comité de pilotage (cf dernière page du présent document), a décidé de poursuivre RIBOLARIS malgré ce critère d'arrêt, alors que ces femmes sont opérables et éligibles à la chimiothérapie.** Et même dans une population qui serait non opérable, plus sévère que les patientes de RIBOLARIS, la chimiothérapie néoadjuvante n'entraîne pas plus de 1.6% à 3% de progressions⁷⁶, ce qui décuple le risque de récurrence et encore plus en cas de retard d'opération⁷⁷. **La décision prise par le comité de pilotage non indépendant, interpelle d'autant plus que la huitième patiente du critère d'arrêt a été censurée à partir du 9 Août 2023, malgré une progression ganglionnaire, niée dans le premier centre, et ensuite reconnue par un deuxième centre participant également à l'essai RIBOLARIS (Carine Cohen).**

Qualité de vie : une communication trompeuse, contraire à la législation

Les données de qualité de vie ne figurent pas dans la notice du ribociclib (Kisqali®). La FDA a rappelé à l'ordre le laboratoire en 2024, interdisant de promouvoir directement le produit auprès des patientes en invoquant la "qualité de vie"⁷⁸.

Cette interdiction légale a néanmoins fait l'objet d'un contournement dans le cadre du recrutement de patientes pour l'étude NoLEEta. **Des campagnes de promotion sont diffusées via Facebook par plusieurs centres, en mettant précisément l'accent sur les arguments de qualité de vie, stratégie particulièrement problématique au regard de la réglementation.** Ces communications omettent délibérément les données relatives à la toxicité, pourtant officiellement documentées dans la notice américaine et le dossier réglementaire européen.

Cette pratique soulève des questions majeures concernant le respect de la réglementation sur la publicité des médicaments et l'éthique du recrutement dans les essais cliniques. L'utilisation de réseaux sociaux pour promouvoir un essai thérapeutique en sélectionnant uniquement les informations favorables, tout en occultant les risques vitaux connus, constitue **une dérive préoccupante**. Cette approche compromet l'objectif fondamental d'information équilibrée des participantes potentielles et contrevient aux principes de transparence qui doivent régir la recherche clinique.

Le contraste entre les données de sécurité accessibles dans les documents officiels et leur absence dans les supports de communication grand public révèle une stratégie de communication sélective incompatible avec les exigences éthiques et légales.

Les données sur la toxicité mortelle à court terme et les risques à long terme ainsi que sur les risques d'impasse thérapeutique en cas de récurrence métastatique, doivent être communiquées aux participantes des études NoLEEta, RIBOLARIS, CALHYS et NATALEE. La législation française garantit aux patientes le droit d'accès aux résultats des études auxquelles elles contribuent⁷⁹.

Cette situation rend d'autant plus impérative l'information complète des patientes concernant les motifs précis du SMRi octroyé au ribociclib par la HAS dans le cancer du sein non métastatique. Cette transparence constitue un prérequis éthique fondamental, car **la connaissance de cette évaluation institutionnelle défavorable doit nécessairement influencer la décision des participantes de poursuivre ou d'interrompre leur exposition dans les essais en cours⁸⁰ : RIBOLARIS, CALHYS et NoLEEta⁸¹.**

Le Comité éthique et cancer a d'ailleurs souligné dans son avis n°40 de janvier 2022 l'obligation de garantir aux patients une information actualisée sur la validité des traitements étudiés dans les essais cliniques⁸². Cette exigence prend une dimension particulière lorsqu'une autorité sanitaire nationale remet en question une indication adjuvante et néoadjuvante avec le ribociclib.

L'omission de cette information institutionnelle majeure priverait les patientes d'un élément déterminant pour leur consentement éclairé et la poursuite de leur exposition. **Il apparaît inconcevable qu'une participante continue un traitement expérimental sans connaître l'évaluation négative rendue par l'autorité sanitaire de son propre pays, dans la même indication considérée dans l'essai clinique qui lui est proposé.**

III. QUESTIONS ÉTHIQUES

Sur les réseaux sociaux, notamment Facebook, la communication institutionnelle évoque une **"désescalade thérapeutique" et une amélioration de la "qualité de vie"**, en arguant d'une moindre toxicité par rapport à la chimiothérapie standard. La chimiothérapie est ainsi présentée comme plus dangereuse que le ribociclib, omettant de mentionner le taux de mortalité lié à la toxicité pourtant supérieur, ainsi que les taux d'hospitalisation, et les données de toxicité comparatives accablantes de l'essai ADAPTcycle (toxicités hépatiques et hématologiques), en l'absence de démonstration d'une amélioration de la survie globale et de la qualité de vie.

Cette même terminologie visible sur les réseaux sociaux pour recruter des patientes dans RIBOLARIS⁸³, est retrouvée à présent dans la communication institutionnelle concernant l'étude NoLEEta promue par l'UCBG. L'étude est présentée comme **un essai de "désescalade" visant à "prouver que la chimiothérapie peut être omise en toute sécurité"**. Or, proposer dans un essai de non-infériorité une exposition de 6 à 9 fois supérieure à la chimiothérapie standard par un traitement refusé par la HAS et dont le profil de toxicité s'avère préoccupant, ne devrait pas permettre de parler de "désescalade".

De plus, le bras témoin dans NoLEEta sera également exposé au ribociclib après chimiothérapie, ce qui rendra impossible l'évaluation des effets délétères liés aux résistances acquises, et les toxicités. On expose ainsi les patientes des deux bras à une escalade toxique par rapport au traitement de référence, la chimiothérapie, qui est pourtant le seul à avoir prouvé son efficacité rapide en survie globale. Cette inversion sémantique, et la confusion qui en résulte, apparaît comme particulièrement préoccupante quand elle émane d'organismes de recherche censés garantir la rigueur et l'objectivité scientifique.

Défaut d'informations critiques

Les patientes à qui il est proposé ces essais cliniques ne reçoivent pas une information complète sur plusieurs points critiques : la mortalité liée aux effets secondaires dépasse celle observée avec la chimiothérapie ; aucun bénéfice sur la survie globale n'est attendu durant au moins les 4 ou 5 premières années, qui sont importantes pour les patientes ; l'amélioration de la qualité de vie restant à établir sur la base d'un gain d'iDFS de moins d'une semaine en moyenne⁸⁴, obtenu au prix de trois ans de traitement lourd, et sans gain de survie globale. Plus préoccupant, la majorité des patientes s'exposent à un risque de résistances acquises et de perte partielle ou totale des récepteurs endocriniens, compromettant les options thérapeutiques en cas de récurrence métastatique⁸⁵. Dans les essais néoadjuvants, s'y ajoutent les risques inhérents au second prélèvement biopsique, notamment le risque de dissémination métastatique, et les risques parfaitement connus liés au constat d'une progression pendant cette phase^{86,87}, ainsi que les conséquences d'un retard de traitement notamment chirurgical.

Les patientes ne sont également pas informées de l'efficacité prouvée des Taxanes, qui réduisent la mortalité de 21%, de manière significative et dès les premières années dans les cancers avec récepteurs endocriniens (Cf analyse 9.1 page 104, HR pour la survie globale : 0.70-0.89)⁸⁸. Contrairement aux Anthracyclines, les Taxanes ne provoquent pas d'alopécie, pratiquement jamais de toxicités mortelles⁸⁹, et les neuropathies peuvent être prévenues par l'utilisation de gants réfrigérés et la protection des pieds (sacs de petits pois congelés)⁹⁰.

Cependant, les trois études françaises visent à éliminer les taxanes, en contradiction avec les positions de l'INCa. Cette approche rejoint celle de l'essai OPTIMA-YOUNG, alors que l'élimination éventuelle des anthracyclines pourrait légitimement faire l'objet d'études motivées par l'intérêt des patientes.

Il convient de souligner qu'OPTIMA-YOUNG utilise le même test génomique que RIBOLARIS – le PAM50 – qui prétend identifier les femmes jeunes non ménopausées présentant un cancer du sein de risque

intermédiaire pouvant être dispensées de chimiothérapie. Cette approche soulève plusieurs préoccupations majeures :

- Une déconnection totale avec le Ki67⁹¹, marqueur de référence pour l'évaluation du risque
- L'échec documenté de tous les autres tests génomiques dans cette population spécifique
- Les résultats préoccupants de l'étude MINDACT, où la privation de chimiothérapie a entraîné le décès de 5% de patientes de moins de 50 ans⁹².

Nous nous interrogeons là-aussi sur l'importance d'une information des patientes de cette essai clinique.

La possibilité d'inverser la séquence de traitement, en commençant par les Taxanes pour finir par les Anthracyclines, n'est pas proposée aux patientes en difficulté (familiale ou autre), alors que cette flexibilité pourrait aider certaines patientes dans certaines circonstances et être bénéfique⁹³.

Prise en compte insuffisante des préférences individuelles

L'enjeu temporel revêt une dimension cruciale dans cette indication. Pour de nombreuses patientes, la période immédiate des cinq prochaines années présente une valeur particulièrement élevée par rapport aux bénéfices potentiels à plus long terme. Cette priorité accordée au court terme trouve sa justification dans la réalité existentielle de ces femmes qui traversent souvent une phase de vie où les responsabilités familiales, l'épanouissement professionnel et les projets personnels constituent des priorités immédiates.

L'impact fonctionnel et psychosocial d'un traitement prolongé doit être mis en balance avec l'ampleur des bénéfices démontrés et leur niveau de certitude. Cette dimension humaine devrait être systématiquement intégrée dans l'évaluation globale de ces stratégies thérapeutiques et faire l'objet d'une discussion approfondie avec chaque patiente en début et en cours de traitement, une fois les autres éléments communiqués sur les résistances acquises et les toxicités, et si la patiente maintient son intérêt potentiel.

La décision thérapeutique doit ainsi être individualisée, tenant compte non seulement des données d'efficacité disponibles, avec leurs limites méthodologiques et l'incertitude qui en découle notamment sur la durée de traitement optimale pour l'abemaciclib, mais également des valeurs, priorités et circonstances personnelles de chaque patiente, dans le cadre d'une démarche de décision médicale partagée, respectueuse des libertés individuelles.

IV. ALERTE SANITAIRE ET PLAN D'ACTION IMMÉDIAT

L'absence de démonstration d'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie, et le risque d'échappement tumoral précoce touchant 66-73% des patientes en moins de six mois, dans FELINE et CORALLEEN, constituent **un premier signal suffisant pour remettre en cause l'approche thérapeutique. Cet échappement se retrouve aussi dans MonarchE et CARABELA sur l'abemaciclib, de manière moins rapide a priori dans CARABELA, et avec une relation dose-effet qui semble inversée dans MonarchE.**

En situation néoadjuvante, **une résistance rapide avec une croissance significative des tumeurs compromet directement l'objectif de réduction tumorale préopératoire (Figure 4d dans FELINE) et expose les patientes au risque de progression sous traitement, avec sélection de clones tumoraux plus agressifs.**

En situation adjuvante, les implications sont tout aussi préoccupantes : le traitement vise l'éradication de la maladie micrométastatique résiduelle alors que les patientes ne pourront plus bénéficier du monitoring tumoral direct, **exposant des milliers de femmes à un traitement prolongé dont l'efficacité n'est pas démontrée en survie globale, avec ses toxicités mortelles associées, et surtout, des résistances acquises qui compromettent l'efficacité des traitements ultérieurs en cas de récurrence métastatique, sans que ces risques soient pleinement intégrés dans l'information délivrée aux patientes.**

La dichotomie entre l'efficacité démontrée en situation métastatique et ces données alarmantes en situation précoce indique que les mécanismes et la dynamique de la résistance acquise diffèrent selon le stade clinique du cancer du sein (comme c'est le cas avec d'autres médicaments, comme le Nératinib).

Ces constats nous amènent à conclure que l'utilisation actuelle du ribociclib en cancer du sein non métastatique constitue un franchissement de ligne rouge éthique : exposer des milliers de patientes sans cancer apparent à des toxicités mortelles, dans RIBOLARIS, CALHYS et NoLEEta, voire en prescriptions hors indication depuis plusieurs années en France, sur la base de résultats d'essais biaisés (NATALEE) ou non pris en compte (FELINE), viole le principe fondamental de ne pas nuire.

L'urgence de la situation impose une action immédiate des autorités sanitaires. **Sans changement majeur, des milliers de femmes resteront exposées à des traitements dont l'efficacité rapide en survie globale n'est pas prouvée, avec des toxicités mortelles et des résistances acquises documentées mais non communiquées, tout en leur donnant une fausse assurance de protection grâce à une proposition de « désescalade ».**

Chaque jour de retard dans la mise en œuvre de ces mesures maintient un traitement lourd sur ces patientes, tout en décuplant des risques cumulés d'ores et déjà inacceptables et non communiqués, avec entre autres, une impasse thérapeutique en cas de récurrence métastatique au cours des premières années notamment. L'urgence absolue est d'informer et de protéger ces femmes et de restaurer l'éthique et la transparence indispensables dans la recherche clinique en oncologie.

1. Arrêt de l'exposition au ribociclib dans les études RIBOLARIS, CALHYS et NoLEEta : un moratoire indispensable

Les données disponibles révèlent un échappement tumoral précoce chez environ 60% des patientes traitées, qualifiées de « non-répondeuses » dans RIBOLARIS. Cette réalité impose **l'arrêt de l'exposition dans les études RIBOLARIS, CALHYS et NoLEEta, dont le design est éthiquement inacceptable.** Exposer des patientes à trois années de traitement toxique dans le but d'identifier rétrospectivement celles qui n'auraient jamais dû le recevoir constitue une approche contraire aux principes fondamentaux de la médecine. **La dissimulation des données concernant les toxicités mortelles et les résistances acquises expose au risque d'une crise de confiance majeure.**

Si les patientes avaient connu la toxicité mortelle dès 2023, quand les autorités ont conclu à la causalité, avec 0.6% de décès dans l'essai NATALEE, certaines, sinon une majorité, n'auraient sans doute pas choisi de participer aux études RIBOLARIS, CALHYS et NoLEEtA, avec une dose cumulée de ribociclib plus élevée dans RIBOLARIS que dans NATALEE, et l'ajout de radiothérapie concomitante dans CALHYS, alors que l'objectif présenté aux patientes pour les enrôler était de les protéger des 0.3% de mortalité liés à la chimiothérapie (anthracyclines)⁹⁴.

2. Mise en place d'une pharmacovigilance renforcée

L'utilisation du ribociclib et des autres inhibiteurs de CDK4/6 en situation adjuvante et néoadjuvante doit faire l'objet d'une réévaluation au vu des dérives documentées non seulement dans les essais sur le ribociclib, mais dans les cas de prescription usuelle. Ainsi une patiente a été identifiée en aout 2025 sous ribociclib depuis deux ans, à la dose journalière de 600mg, avec un cancer du sein non métastatique et qui n'est pas, selon elle, à haut risque de récurrence – ses oncologues lui affirment depuis deux ans que le ribociclib est le seul inhibiteur des CDK4/6 autorisé en adjuvant.

Les problèmes en vie réelle touchent aussi l'abemaciclib (prescrit contre l'étude CARABELA en remplacement de la chimiothérapie, sans aucune information sur les risques mortels, ni sur le risque de relation dose-effet inversée⁹⁵) ainsi que le palbociclib prescrit en néoadjuvant (et sa promotion via la plateforme de formation OSEUS).

Une étude de pharmacovigilance doit **analyser en priorité la cinétique des décès après récurrence et la survie post-récurrence. Elle documentera précisément les tests réalisés et les traitements administrés, permettant d'identifier en rétrospectif les options thérapeutiques qui conservent peut-être une efficacité en fonction des résistances acquises**⁹⁶. Une attention particulière sera portée aux patientes ayant interrompu prématurément leur traitement adjuvant, notamment l'abemaciclib où les données sont plus nombreuses et les durées de traitement plus courtes apparaissent comme moins délétères.

L'exploitation indépendante de la base américaine OPTUM⁹⁷, coordonnée avec les équipes allemandes travaillant sur la base BIPS, enrichirait considérablement cette approche grâce **au volume important de données rapidement disponibles sur les traitements et les durées de réponse en situation métastatique, en fonction des durées d'exposition adjuvante (moyennes mobiles) ou néoadjuvante (hors indication). Les données du SNDS et des bases de données gérées par UNICANCER et l'INCa peuvent également être étudiées en recourant à un tiers de confiance, tel que le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE.**

Les autorités sanitaires doivent tenir compte et **obtenir sans délai les documents essentiels**, qui devront être rendus publics : les rapports intermédiaire et final de l'étude FELINE disponibles auprès de l'EMA, la figure 6 du poster de CORALLEEN, les deux analyses intermédiaires non publiées de RIBOLARIS, avec les données sur la phase néoadjuvante y compris les patientes exclues de l'étude ou soi-disant perdues de vue (retrouvables via l'examen des dossiers patients ou un appel téléphonique) ainsi que l'ensemble des présentations mensuelles et avis du comité de pilotage de RIBOLARIS, avec les traitements donnés en cas de progression néoadjuvante ou de récurrence métastatique et les durées de réponse, **y compris pour les patientes perdues de vue ou exclues de l'étude pour cause de progression (en demandant aux Assistants de Recherche clinique de les rappeler).**

Les analyses de **survie globale de NATALEE et MonarchE devraient être restreintes aux pays où le groupe témoin a eu accès aux inhibiteurs de CDK4/6 en situation métastatique**, avec une analyse de sensibilité descriptive pour les patientes perdues de vue et les durées effectives de traitement.

Les données sur les tests effectués (séquençage et ctDNA) et les traitements administrés lors des progressions (p.ex. pembrolizumab et sels de platine offerts à certaines patientes de RIBOLARIS mais pas à d'autres), qu'elles surviennent en phase néoadjuvante ou vers l'état métastatique, doivent être fournies pour toutes les études : NATALEE, MonarchE, FELINE, RIBOLARIS, CALHYS, CORALLEEN, NEOLETRIB⁹⁸,

ADAPTcycle, NEOLBC, etc., ainsi que les données en vie réelle dont disposent les industriels (qui ont un accès interne à la base de données OPTUM⁹⁹

3. Mise en place d'un suivi moléculaire et clinique structuré

L'identification et l'information des patientes exposées aux inhibiteurs CDK4/6 dans le cancer du sein non métastatique vise trois objectifs : transparence sur les bénéfices et risques identifiés, optimisation de la surveillance adaptée aux risques spécifiques, et besoin **de personnalisation des stratégies thérapeutiques actuelles et futures**.

Les laboratoires concernés doivent être contraints de financer en priorité le **séquençage tumoral et le suivi par ADN circulant pour l'ensemble des patientes incluses dans les études RIBOLARIS, CALHYS, NEOLETRIB et ADAPTcycle**. Une plateforme nationale ou internationale de référence, supervisée par un organisme indépendant, centralisera ces analyses pour garantir leur qualité et la transparence de l'information transmise aux patientes.

Un centre national ou international spécialisé coordonnera ce suivi en instaurant **une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire spécifique et une base de données nationale ou internationale couplée à une biobanque dédiée permettant un suivi prospectif structuré**. Les participantes de RIBOLARIS et CALHYS bénéficieront d'un accès prioritaire à ces analyses, permettant l'identification de cibles thérapeutiques et un suivi régulier, avec possibilité d'escalade thérapeutique préventive si besoin.

La surveillance sera adaptée selon le statut des patientes : suivi cardiologique, ctDNA¹⁰⁰ et séquençage NGS pour identifier les mutations de résistance et cibles thérapeutiques en cas de récurrence et avant la récurrence¹⁰¹, avec possibilité d'escalade néoadjuvante ou adjuvante à discuter avec chaque patiente.

Pour l'**abemaciclib**, le suivi cardiovasculaire concerne aussi toutes les patientes. De plus, un tiers des patientes dans MonarchE ont reçu au moins 93% de la dose totale cumulée, soit au moins 22 mois de traitement. Ces patientes ont une iDFS à 86.8% à 3 ans et 83.7% à 4 ans, alors que sur l'ensemble de l'étude, l'iDFS est de 84.4% versus 89.2% à 3 ans, et 80% versus 86% à 4 ans, dans le bras témoin versus le bras traité¹⁰². Les patientes doivent être informées que quand elles prennent le traitement durant au moins 22 mois, le bénéfice potentiel est encore davantage décalé dans le temps, et donc d'autant diminué durant les premières années : le bénéfice sur l'iDFS apparaît à la fin du traitement, du fait de l'hétérogénéité individuelle **des dynamiques temporelles d'acquisition de résistance -- acquisition qui augmente au fur et à mesure de l'exposition**. **Les courbes de survie globale par sous-groupes doivent être obtenues de manière urgente, réactualisées**. Ce manque de transparence alerte sur un **surcroît de mortalité globale attendu chez les patientes qui ont pris au moins 22 mois d'abemaciclib**. Il est urgent d'obtenir les courbes et les chiffres correspondants à un article de janvier 2024¹⁰³. Si le signal est confirmé sur les courbes de survie globale, en lien avec l'aggravation des résistances acquises au fur et à mesure de l'exposition, ces patientes devront aussi se voir proposer un suivi renforcé (ctDNA/NGS), surtout celles qui ont été privées de chimiothérapie en routine (en l'absence de données dans MonarchE, et à l'encontre des données négatives de l'étude CARABELA).

Cet effet délétère attendu d'une durée d'exposition trop longue à l'**abemaciclib** sur la survie globale, pourrait s'aggraver en vie réelle, du fait du manque de représentativité de MonarchE sur l'emploi des anti-aromatases en vie réelle, en principe généralisé chez les patientes à haut risque de récurrence. Seules 68% des patientes de MonarchE étaient sous anti-aromatases, avec un gain en iDFS moindre par rapport au Tamoxifen¹⁰⁴, dont l'effet positif significatif sur la survie globale lorsqu'il est administré avec l'Everolimus dans la même population est connu, mais reste non publié dans l'étude UNIRAD^{105,106,107}.

Références

- ¹ EMA assessment report on the variation for Addition of a new therapeutic indication in early Breast Cancer for ribociclib. Procedure No. EMEA/H/C/004213/II/0045. EMA/CHMP/512303/2024. Table 64 page 108, et Unfavorable Effects page 123. Traitements reçus par les patients devenues métastatiques: Pages 58-59
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kisqali-h-c-004213-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- ² FDA Prescribing information for ribociclib. Revised: September 2024. Reference ID: 5447669.
- ³ Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol.* 2025;36(2):149-157. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.015 8
- ⁴ Braybrooke, Jeremy et al. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *The Lancet*, Volume 401, Issue 10384, 1277 – 1292. Cf Table P11, page 11 of the Supplemental tables
[https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736\(23\)00285-4/attachment/7a30bebc-d317-4240-8bb5-4cedcd4967e7/mmc1.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736(23)00285-4/attachment/7a30bebc-d317-4240-8bb5-4cedcd4967e7/mmc1.pdf)
- ⁵ CARDIOTOXICITY OF RIBOCICLIB IN PATIENTS WITH BREAST CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW AND SINGLE-ARM META-ANALYSIS. *JACC.* 2024, 83 (13_Supplement) 2498
<https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/S0735-1097%2824%2904488-7>
- ⁶ Cardiovascular complications of ribociclib in breast cancer patients. *Critical Reviews in Oncol./Hematol.* Vol 196, 2024. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842824000398>
- ⁷ Comparative analysis of adverse events associated with CDK4/6 inhibitors based on FDA's adverse event reporting system: a case control pharmacovigilance study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2024; 25: 47.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11312934/>
- ⁸ NDA/BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation. NDA 209092/S-018 (ribociclib) and NDA 209935/S-027 (ribociclib+letrozole copack). Version date: August 2023.
- ⁹ Luo L, Wang Y, Fu Y, Chen X, Liu S, Zhao B. Comprehensive safety assessment of ribociclib: A real-world analysis using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Br J Clin Pharmacol.* 2025 Sep 1. doi: 10.1002/bcp.70265. Epub ahead of print. PMID: 40891100.
- ¹⁰ Cf page 18. Mortality. Canada's Drug Agency. Reimbursement Recommendation. Abemaciclib.
[Abemaciclib \(Verzenio\)](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0400-Verzenio_FINAL_Recommendation.pdf)
https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0400-Verzenio_FINAL_Recommendation.pdf
- ¹¹ Poster 334P Cardiovascular events related to CDK4/6 inhibitors: A systematic review and safety meta-analysis of randomized controlled trials
<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2901792-7>
- ¹² Park C, et al. Cardiovascular Adverse Events and Associated Costs of CDK4/6 Inhibitors in Patients With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2025.
- ¹³ Liu W, et al. Emerging cardiovascular toxicity associated with CDK4/6 inhibitors: real-world insights from the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol.* 2025 May 30;16:1558128. doi: 10.3389/fphar.2025.1558128. PMID: 40520154; PMCID: PMC12162638.
- ¹⁴ Harbeck, N. et al. 113MO. 189O ribociclib + endocrine treatment vs SoC chemotherapy in intermediate risk HR+/HER2- early breast cancer: Results from the neoadjuvant cohort of the phase-III WSG ADAPTcycle – trial. *ESMO Open*, Volume 10, 104743. 2025.
<https://www.esmoopen.com/action/showPdf?pii=S2059-7029%2825%2900612-X>

-
- ¹⁵ C.H. Barrios et al. NATALEE update: Safety and treatment (tx) duration of ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2L early breast cancer (EBC). ESMO Open, 2024.
[https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(24\)00869-X/pdf](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)00869-X/pdf)
- ¹⁶ Kjo, Philippe R. Lee Meeuw et al. Endocrine Therapy With or Without CDK4/6 Inhibitors in Women With Hormone-receptor Positive Breast Cancer: What do we Know About the Effects on Cognition? Clinical Breast Cancer, 2022, Volume 22, Issue 3, 191 - 199
- ¹⁷ [Adjuvant CDK4/6 Inhibitors in Early Breast Cancer: Benefit, Cost, and the Emerging Paradox of Resistant Relapses — Biopharma Business Intelligence Unit \(BBIU\)](https://www.biopharmabusinessintelligenceunit.com/arch-medicinepharma/adjutant-cdk46-inhibitors-in-early-breast-cancer-benefit-cost-and-the-emerging-paradox-of-resistant-relapses)
<https://www.biopharmabusinessintelligenceunit.com/arch-medicinepharma/adjutant-cdk46-inhibitors-in-early-breast-cancer-benefit-cost-and-the-emerging-paradox-of-resistant-relapses>
- ¹⁸ Giugliano, F. et al. Characteristics, treatment patterns and survival of patients with high-risk early hormone receptor-positive breast cancer in French real-world settings: an exploratory study of the CANTO cohort[☆] ESMO Open, 2024, Volume 9, Issue 12, 103994
- ¹⁹ Lobo-Martins, S. et al. Extended adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: finding the individual balance ESMO Open, 2025, Volume 10, Issue 5, 105057
- ²⁰ Jason I. Griffiths, et al. Serial single-cell genomics reveals convergent subclonal evolution of resistance as early-stage breast cancer patients progress on endocrine plus CDK4/6 therapy. *Nat Cancer*. 2021 Jun;2(6):658-671.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8547038/pdf/nihms-1697171.pdf>
- ²¹ Jason I. Griffiths, et al. Reconstructing tumor trajectories during therapy through integration of multiple 2 measurement modalities. [Reconstructing tumor trajectories during therapy through integration of multiple measurement modalities](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.14.426737). *bioRxiv*. (2021) doi: 10.1101/2021.01.14.426737. See Figure 4d.
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.14.426737v1.full.pdf>
<https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2021/01/17/2021.01.14.426737/F4.large.jpg>
- ²² Prat A, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jan;21(1):33-43. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30786-7. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31838010.
- ²³ Qamar J. Khan, et al. létrozole + ribociclib versus letrozole + placebo as neoadjuvant therapy for ER+ breast cancer (FELINE trial). *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 505-505.
- ²⁴ Pascual T, et al. Cell-cycle inhibition and immune microenvironment in breast cancer treated with ribociclib and letrozole or chemotherapy. *NPJ Breast Cancer*. 2024 Mar 6;10(1):20. doi: 10.1038/s41523-024-00625-7.
<https://www.nature.com/articles/s41523-024-00625-7#Sec15>
see Supplemental Material, Figure 2
- ²⁵ Griffiths JI, et al. Serial single-cell genomics reveals convergent subclonal evolution of resistance as early-stage breast cancer patients progress on endocrine plus CDK4/6 therapy. *Nat Cancer*. 2021 Jun;2(6):658-671. doi: 10.1038/s43018-021-00215-7. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34712959; PMCID: PMC8547038.
- ²⁶ Chic N, et al. Immune response following neoadjuvant ribociclib plus letrozole versus chemotherapy in PAM50 Luminal B early breast cancer: A correlative analysis of the SOLT1-1402 CORALLEEN phase 2 randomized trial. In: Proceedings of the 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2019 Dec 10-14; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res. 2020;80(4_Supplement): Abstract nr P2-11-01.
<https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-P2-11-01>
https://nanosting.com/wp-content/uploads/Chic_et_al._Immune_response_following_neoadjuvant_ribociclib_plus_letrozole_vs._chemotherapy.pdf

-
- ²⁷ Evaluating Ki67 and Oncotype DX Breast Recurrence Score during neoadjuvant treatment with letrozole/abemaciclib or chemotherapy in patients with highly proliferative HR+/HER2- breast cancer participating in the GEICAM CARABELA trial.
https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.576
- ²⁸ M. Martin Jimenez et al. 112MO. Neoadjuvant study of 12 months of abemaciclib plus letrozole vs chemotherapy in HR+/HER2e highly proliferative (Ki67≥20%) breast cancer: CARABELA (GEICAM/2019-01) trial. 2024.
[https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(24\)00868-8/pdf](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)00868-8/pdf)
- ²⁹ Gerosa R, et al. Managing relapses during or after adjuvant CDK4/6 inhibitors in HR-positive/HER2-negative early breast cancer: an emerging challenge. ESMO Open. 2025 Sep 5;10(9):105758. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105758. Epub ahead of print. PMID: 40913835.
- ³⁰ Corti C, Martin AR, Kurnia PT, et al. Clinicopathological features and genomics of ER-positive/HER2-negative breast cancer relapsing on adjuvant abemaciclib. ESMO Open. 2025;10(6):105126
- ³¹ Chaudhary N, et al. CDK4/6i-treated HR+/HER2- breast cancer tumors show higher ESR1 mutation prevalence and more altered genomic landscape. Breast Cancer. 2024;10:15.
- ³² Tannock IF, Khan QJ, Fojo T. Why We Do Not Recommend That Women With Breast Cancer Receive Adjuvant Treatment With a CDK4/6 Inhibitor. J Clin Oncol. 2025 Aug;43(22):2456-2460. doi: 10.1200/JCO-24-02683. Epub 2025 Apr 14. PMID: 40228181.
- ³³ Goetz M. et al. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the MonarchE study. Npj Breast Cancer 10, 34 (2024)
<https://www.nature.com/articles/s41523-024-00639-1.pdf>
- ³⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- ³⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kisqali-h-c-004213-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- ³⁶ Olivier Thimotee. [CDK4/6 Inhibitors in Early Breast Cancer – Key Insights from My Cambridge Talk](https://www.youtube.com/watch?v=ZwTY1EVi9tw)
<https://www.youtube.com/watch?v=ZwTY1EVi9tw>
- ³⁷ Andrade G. Medical ethics and the trolley Problem. J Med Ethics Hist Med. 2019 Mar 17;12:3. PMID: 31346396; PMCID: PMC6642460.
- ³⁸ [10690 ESMO Living Guidelines mBC slideset v9 mhtyww.pptx](https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fdam.esmo.org%2Fraw%2Fupload%2Fv1750431178%2F10690_ESMO_Living_Guidelines_mBC_slideset_v9_mhtyww.pptx&wdOrigin=BROWSELINK)
https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fdam.esmo.org%2Fraw%2Fupload%2Fv1750431178%2F10690_ESMO_Living_Guidelines_mBC_slideset_v9_mhtyww.pptx&wdOrigin=BROWSELINK
- ³⁹ Gerosa R, et al. Managing relapses during or after adjuvant CDK4/6 inhibitors in HR-positive/HER2-negative early breast cancer: an emerging challenge. ESMO Open. 2025 Sep 5;10(9):105758. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105758. Epub ahead of print. PMID: 40913835.
- ⁴⁰ Haute Autorité de Santé (HAS). Actualisation 2023 : utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein RH+/HER2- de stade précoce. Cf pages 8-9. Figure de Synthèse n°1.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-11/rapport_actu_signatures_genomiques.pdf
- ⁴¹ Tauber N, et al. Oral Maintenance Therapy in Early Breast Cancer-How Many Patients Are Potential Candidates? Cancers (Basel). 2025 Jan 5;17(1):145. doi: 10.3390/cancers17010145. PMID: 39796772; PMCID: PMC11720421
- ⁴² Goddard ET, et al. Association Between Postpartum Breast Cancer Diagnosis and Metastasis and the Clinical Features Underlying Risk. JAMA Netw Open. 2019 Jan 4;2(1):e186997. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6997. PMID: 30646210; PMCID: PMC6484560.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6484560/>

⁴³ Jiang H, et al. Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Pembrolizumab in Postpartum High-Risk Basal-Type Breast Cancer. *Cureus*. 2024 Jun 13;16(6):e62338. doi: 10.7759/cureus.62338. PMID: 39006626; PMCID: PMC11246238.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11246238/pdf/cureus-0016-0000062338.pdf>

⁴⁴ Diana A, et al. Prognostic Relevance of Progesterone Receptor Levels in Early Luminal-Like HER2 Negative Breast Cancer Subtypes: A Retrospective Analysis. *Front Oncol*. 2022 Mar 28;12:813462. doi: 10.3389/fonc.2022.813462. PMID: 35419293; PMCID: PMC8996175.

⁴⁵ De la Motte Rouge, et al. Association between ER, PR and HER2 levels and outcome under palbociclib (Pal) + aromatase inhibitors (AIs) as first-line therapy for ER+ HER2- metastatic breast cancer (MBC): An exploratory analysis of the PADA-1 trial. *Ann Oncol*. 2022;33(suppl 3):S200. doi:10.1016/j.annonc.2022.03.186

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)00565-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)00565-8/fulltext)

⁴⁶ Spring LM, Scarpetti L, Medford AJ, et al. Adjuvant endocrine therapy with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, ribociclib, for localized hormone receptor-positive/HER2- breast cancer (LEADER). *NPJ Breast Cancer*. 2025;11:2.

⁴⁷ Jason I. Griffiths, et al. Reconstructing tumor trajectories during therapy through integration of multiple 2 measurement modalities. Reconstructing tumor trajectories during therapy through integration of multiple measurement modalities. *bioRxiv*. (2021) doi: 10.1101/2021.01.14.426737. See Figure 4d.

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.14.426737v1.full.pdf>

<https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2021/01/17/2021.01.14.426737/F4.large.jpg>

⁴⁸ Hills RK, Bradley R, Braybrooke J, et al. Immediate breast surgery versus deferral of surgery in women aged 70+ years with operable breast cancer: patient-level meta-analysis of the three randomised trials among 1,082 women. Presented at the 2024 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-13, 2024; San Antonio, TX. LB1-01.

⁴⁹ Cancer du sein chez les femmes âgées : l'étude ASTER 70s nuance l'utilité de la chimiothérapie adjuvante - Institut Curie

<https://curie.fr/actualite/cancer-du-sein-chez-les-femmes-agees-letude-aster-70s-nuance-lutilite-de-la>

⁵⁰ Pfizer Provides Update on Phase 3 PALLAS Trial of IBRANCE® (palbociclib) Plus Endocrine Therapy in HR+, HER2- Early Breast Cancer | Pfizer

<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-provides-update-phase-3-pallas-trial-ibrancer>

⁵¹ Mikko Moisander et al. Radiological and pathological assessment of response to neoadjuvant CDK4/6 inhibitor and endocrine treatments in a real-life setting—initial results. *Acta Radiologica Open* 10(8) 1–9

⁵² SDI - Cancer du Sein - Programme & Inscriptions - OSÉUS Médical

<https://oseus.com/sdi-cancer-du-sein-programme-inscriptions/>

⁵³ Institut National du Cancer (INCA). Mars 2024. Recommandations et Référentiels. Thésaurus.

Traitement systémique des cancers du sein localisés. Cancers de sous-type histologique RE+/HER2-.

Section : 1.3.2.4.1. Chimiothérapie néoadjuvante versus hormonothérapie néoadjuvante. Et Section : 1.4.1.4.1.

⁵⁴ Étude CALHYS : étude de phase 1/2 évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité du ribociclib en association à l'hormonothérapie et la radiothérapie...

<https://www.cancer.fr/personnes-malades/registre-des-essais-cliniques/etude-calhys-etude-de-phase-1-2-evaluant-la-securite-d-emploi-et-l-efficacite-du-ribociclib-en-association-a-l-hormonotherapie-et-la-radiotherapi>

⁵⁵ Dr Thibault De la Motte Rouge. Résultats décevants pour l'essai FELINE : traitement néoadjuvant par létrozole avec ou sans ribociclib pour les cancers du sein hormonodépendants. D'après Khan QJ et al., abstr. 505, actualisé. 56e congrès américain en oncologie clinique. Congrès virtuel, 29 mai-2 juin 2020. La lettre du Cancérologue.

<https://www.edimark.fr/congres-scientifiques/chicago/2020/ej/dapres-le-congres-virtuel-de-chicago/content/resultats-decevants-pour-lessai-feline-traitement-neoadjuvant-par-letrozole-avec-ou-sans-ribociclib-pour-les-cancers-du-sein-hormonodependants>

-
- ⁵⁶ Institut National du Cancer (INCA). Mars 2024. Recommandations et Référentiels. Thesaurus. Traitement systémique des cancers du sein localisés. Cancers de sous-type histologique RE+/HER2-. Section : 1.3.2.4.1. Chimiothérapie néoadjuvante versus hormonothérapie néoadjuvante. Et Section : 1.4.1.4.1.
- ⁵⁷ Haute Autorité de Santé (HAS). Actualisation 2023 : utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein RH+/HER2- de stade précoce. Cf pages 8-9. Figure de Synthèse n°1.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-11/rapport_actu_signatures_genomiques.pdf
- ⁵⁸ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet*. 2023 Apr 15;401(10384):1277-1292. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00285-4. PMID: 37061269; PMCID: PMC11023015.
- ⁵⁹ Willson ML, Burke L, Ferguson T, et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD004421
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004421.pub3/epdf/full>
- ⁶⁰ KISQALI (ribociclib) - Cancer du sein précoce - Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 24 juil. 2025
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21188_Kisqali_PIC_EI_AvisDef_CT21188.pdf
- ⁶¹ EMA assessment report on the variation for Addition of a new therapeutic indication in early Breast Cancer for abemaciclib. Procedure No. EMEA/H/C/004302/II/0013. 24 February 2022 EMA/156033/2022. Table 42 page 68.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenio-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- ⁶² [Lilly's Verzenio® \(abemaciclib\) increases overall survival in HR+, HER2-, high-risk early breast cancer with two years of therapy](#)
- ⁶³ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-07/kisqali_28052025_transcription_ct21188.pdf
Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Mercredi 28 mai 2025. Examen – Extension d'indication – KISQALI 200 mg (Cancer du sein précoce) (ribociclib (succinate de)) (CT-21188) - NOVARTIS PHARMA S.A.S
- ⁶⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-07/kisqali_28052025_transcription_ct21188.pdf
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21188_Kisqali_PIC_EI_AvisDef_CT21188.pdf
- ⁶⁵ The TRADE study: A phase 2 trial to assess the tolerability of abemaciclib dose escalation in early-stage HR+/HER2- breast cancer. - ASCO
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.517
- ⁶⁶ Goetz M. et al. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the MonarchE study. *Npj Breast Cancer* 10, 34 (2024)
<https://www.nature.com/articles/s41523-024-00639-1.pdf>
- ⁶⁷ Tannock IF, Khan QJ, Fojo T. Why We Do Not Recommend That Women With Breast Cancer Receive Adjuvant Treatment With a CDK4/6 Inhibitor. *J Clin Oncol*. 2025;JCO2402683
- ⁶⁸ Haslam A, Ranganathan S, Prasad V, Olivier T. CDK4/6 inhibitors as adjuvant therapy in early breast cancer? Uncertain benefits, guaranteed harms. *Eur J Cancer*. 2024;207:114192.
- ⁶⁹ Niraula S. Adjuvant CDK4/6 inhibitors in breast cancer: Interpreting trial design, evidence, and uncertainty. *Cancer Treat Rev*. 2025 May;136:102944. doi: 10.1016/j.ctrv.2025.102944. Epub 2025 Apr 20. PMID: 40262369
- ⁷⁰ Zhu X, Zhu T, Gu X, Letter Re: A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial, *Annals of Oncology*

(2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.06.010>

⁷¹ Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM). Décision de suspension partielle et de modification des modalités de réalisation d'un essai clinique de médicament a usage humain. PUBLIÉ LE 04/07/2024.

[HTTPS://ANSM.SANTE.FR/ACTUALITES/DECISION-DE-SUSPENSION-PARTIELLE-ET-DE-MODIFICATION-DES- MODALITES-DE-REALISATION-DUN-ESSAI-CLINIQUE-DE-MEDICAMENT-A-USAGE-HUMAIN](https://ansm.sante.fr/actualites/decision-de-suspension-partielle-et-de-modification-des-modalites-de-realisation-dun-essai-clinique-de-medicament-a-usage-humain)

⁷² Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. JAMA Oncol. 2016;2(3):330-339.

⁷³ Badwe RA, et al. Effect of Peritumoral Infiltration of Local Anesthetic Before Surgery on Survival in Early Breast Cancer. J Clin Oncol. 2023 Jun 20;41(18):3318-3328. doi: 10.1200/JCO.22.01966. Epub 2023 Apr 6. Erratum in: J Clin Oncol. 2023 Oct 20;41(30):4825.

⁷⁴ Kameyama H, Dondapati P, Simmons R, et al. Needle biopsy accelerates pro-metastatic changes and systemic dissemination in breast cancer: Implications for mortality by surgery delay. Cell Rep Med. 2023;4(12):101330.

⁷⁵ Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM). Décision de suspension partielle et de modification des modalités de réalisation d'un essai clinique de médicament a usage humain. PUBLIÉ LE 04/07/2024.

[HTTPS://ANSM.SANTE.FR/ACTUALITES/DECISION-DE-SUSPENSION-PARTIELLE-ET-DE-MODIFICATION-DES- MODALITES-DE-REALISATION-DUN-ESSAI-CLINIQUE-DE-MEDICAMENT-A-USAGE-HUMAIN](https://ansm.sante.fr/actualites/decision-de-suspension-partielle-et-de-modification-des-modalites-de-realisation-dun-essai-clinique-de-medicament-a-usage-humain)

⁷⁶ Caudle AS, et al. Impact of progression during neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer. Ann Surg Oncol. 2011 Apr;18(4):932-8. doi: 10.1245/s10434-010-1390-8. PMID: 21061075; PMCID: PMC4347926.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4347926/pdf/nihms-660880.pdf>

⁷⁷ Yun-xiao Ling et al. Prognostic factors and clinical outcomes of breast cancer patients with disease progression during neoadjuvant systemic therapy. The Breast. Volume 70, August 2023, Pages 63-69.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977623005088>

⁷⁸ <https://www.fda.gov/media/175584/download?attachment>

FDA's Office of Prescription Drug Promotion Issues Its First Untitled Letter of the Year to Novartis for Misleading Statement Relating to Kisqali® | FDA Law Update

⁷⁹ Comité éthique et cancer. [Bulletin n°14](#). 01/12/2013. ESSAIS CLINIQUES : PRINCIPES ETHIQUES ET REALITES DE TERRAIN.

<https://www.ethique-cancer.fr/publications/essais-cliniques-principes-ethiques-realites-terrain>

⁸⁰ Comité éthique et cancer. Avis n°40 – janvier 2022. ESSAIS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE : GARANTIR LA VALIDITÉ DES TRAITEMENTS UTILISÉS COMME COMPARATEURS.

https://www.ethique-cancer.fr/files/file_fields/2022/02/10/cec-2022-avis40.pdf

⁸¹ La Newsletter. Septembre 2024. Numéro 19. French Breast Cancer Intergroup – Unicancer. UCBG.

https://www.unicancer.fr/wp-content/uploads/2024/09/2706_ucbg_newsletter-n19.pdf

⁸² Comité éthique et cancer. Avis n°40 – janvier 2022. ESSAIS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE : GARANTIR LA VALIDITÉ DES TRAITEMENTS UTILISÉS COMME COMPARATEURS.

https://www.ethique-cancer.fr/files/file_fields/2022/02/10/cec-2022-avis40.pdf

⁸³ Forum Espoir et Vie avec le Cancer du Sein. Participation à essai clinique RIBOLARIS. Isa95. Ven. 5 avr. 2024 16:20 <https://www.espoir-vie-cancerdusein.fr/forum/viewtopic.php?t=7835>

⁸⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-07/kisqali_28052025_transcription_ct21188.pdf

-
- ⁸⁵ Gerosa R, et al. Managing relapses during or after adjuvant CDK4/6 inhibitors in HR-positive/HER2-negative early breast cancer: an emerging challenge. *ESMO Open*. 2025 Sep 5;10(9):105758. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105758. Epub ahead of print. PMID: 40913835.
- ⁸⁶ Debled M, et al. Neoadjuvant endocrine treatment in breast cancer: analysis of daily practice in large cancer center to facilitate decision making. *Am J Surg*. 2014 Nov;208(5):756-763. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.12.032. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24814311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24814311/>
- ⁸⁷ Myller S, et al. Early progression of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy may predict poorer prognoses. *Acta Oncol*. 2020 Sep;59(9):1036-1042. doi: 10.1080/0284186X.2020.1760350. Epub 2020 May 12. PMID: 32394761.
<https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/0284186X.2020.1760350?needAccess=true>
- ⁸⁸ Willson ML, Burke L, Ferguson T, et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD004421
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004421.pub3/epdf/full>
- ⁸⁹ INCA. Les taxanes dans le traitement des cancers du sein infiltrants non métastatiques. Avis d'experts 16 octobre 2017.
- ⁹⁰ Michel LL, Schwarz D, Romar P, et al. Efficacy of Hand Cooling and Compression in Preventing Taxane-Induced Neuropathy: The POLAR Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2025;11(4):408-415.
- ⁹¹ Ziegler et al. Use of the Gene Expression Test Prosigna® in Premenopausal Patients with HR+, HER2- Early Breast Cancer: Correlation of the Results with the Proliferation Marker Ki-67. *Breast Care* (2024) 19 (1): 34–42.
- ⁹² Piccart, Martine et al. **70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age.** *The Lancet Oncology*, Volume 22, Issue 4, 476 - 488
- ⁹³ Bines J, et al. Does the Sequence of Anthracycline and Taxane Matter? The NeoSAMBAs Trial. *Oncologist*. 2020 Sep;25(9):758-764. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0805. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32476183; PMCID: PMC7485342.
- ⁹⁴ Braybrooke, Jeremy et al. **Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials.** *The Lancet*, Volume 401, Issue 10384, 1277 - 1292
- ⁹⁵ Goetz M. et al. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the MonarchE study. *Npj Breast Cancer* 10, 34 (2024)
<https://www.nature.com/articles/s41523-024-00639-1.pdf>
- ⁹⁶ [Étude en vie réelle de l'abemaciclib en situation adjuvante dans le cancer du sein RH+ HER2- localisé à haut risque de récurrence : une analyse rétrospective, multicentrique ABEMADJ | Health Data Hub](https://www.health-data-hub.fr/projets/etude-en-vie-reelle-de-labemaciclib-en-situation-adjuvante-dans-le-cancer-du-sein-rh-her2)
<https://www.health-data-hub.fr/projets/etude-en-vie-reelle-de-labemaciclib-en-situation-adjuvante-dans-le-cancer-du-sein-rh-her2>
- ⁹⁷ Nicole M Engel-Nitz, et al (2023) Palbociclib Adherence and Persistence in Patients with Hormone Receptor Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR +/HER2-) Metastatic Breast Cancer, Patient Preference and Adherence, , 1049-1062, DOI: 10.2147/PPA.S401480
- ⁹⁸ Presurgical Treatment with ribociclib and létrozole in Patients with Locally Advanced Breast Cancer: the NEOLETRIB study. Protocol and Statistical Analysis Plan.
https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/06/NCT05163106/Prot_SAP_000.pdf
Objective of Neoletrib: To study early and late mechanisms of adaptation and resistance to aromatase inhibitor (letrozole) in combination with ribociclib; b. Endpoints i. Evolution of the tumor cell profile during neoadjuvant therapy of breast cancer [Time Frame: D1, D21, and at surgery] determined through whole tumor sequencing, scRNAseq etc.

⁹⁹ Nicole M Engel-Nitz, et al (2023) Palbociclib Adherence and Persistence in Patients with Hormone Receptor Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR +/HER2-) Metastatic Breast Cancer, Patient Preference and Adherence, , 1049-1062, DOI: 10.2147/PPA.S401480

¹⁰⁰ Sherene Loi, et al. Prognostic utility of ctDNA detection in the monarchE trial of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *Journal of Clinical Oncology*. [Volume 42, Number 17 suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA507](#)

¹⁰¹ Chaudhary N, et al. CDK4/6i-treated HR+/HER2- breast cancer tumors show higher ESR1 mutation prevalence and more altered genomic landscape. *Breast Cancer* (2024) 10:15; [https://doi.org/10.1038/s41523-024-00617-7](#)
<https://www.nature.com/articles/s41523-024-00617-7>

¹⁰² Priya Rastogi et al. Adjuvant abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *JCO* **42**, 987-993(2024).

¹⁰³ Goetz M. et al. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the MonarchE study. *Npj Breast Cancer* 10, 34 (2024)
<https://www.nature.com/articles/s41523-024-00639-1.pdf>

¹⁰⁴ Priya Rastogi et al. Adjuvant abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *JCO* **42**, 987-993(2024).

¹⁰⁵ Mariana Chavez-MacGregor et al. Phase III Randomized, Placebo-Controlled Trial of Endocrine Therapy ± 1 Year of Everolimus in Patients With High-Risk, Hormone Receptor–Positive, Early-Stage Breast Cancer. *JCO* **42**, 3012-3021(2024). DOI:10.1200/JCO.23.02344

¹⁰⁶ Saint-Ghislain M, et al. Differential benefit of adjuvant everolimus according to endocrine therapy backbone in the randomized UNIRAD trial. *ESMO Open*. 2025 May;10(5):105050. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105050. Epub 2025 Apr 15. PMID: 40239366; PMCID: PMC12020834.

¹⁰⁷ Laas E, et al. Association Between Daily Timing of Everolimus and Survival in High-Risk HR+/HER2- Early Breast Cancer: A Sub-Analysis of the UCBG-UNIRAD Trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2025 Aug 24. doi: 10.1002/cpt.70030. Epub ahead of print. PMID: 40849898.

ANNEXE 1

Analyse critique du critère d'arrêt de l'essai RIBOLARIS

L'essai RIBOLARIS a défini un critère d'arrêt visant à interrompre l'étude en cas de progressions néoadjuvantes excessives, potentiellement liées aux résistances acquises induites par le ribociclib. Cependant, l'application de ce critère présente plusieurs problématiques majeures.

1. Défaillances méthodologiques au regard des standards de pharmacovigilance et violations des principes fondamentaux des analyses OE

Les analyses observé-vs-attendu (OE) constituent un standard reconnu en pharmacovigilance pour raffiner les signaux de sécurité. Selon les recommandations européennes et la littérature scientifique¹⁻⁴, ces analyses doivent respecter des principes méthodologiques stricts que l'essai RIBOLARIS viole systématiquement.

- Principe central violé : hypothèse nulle compromise

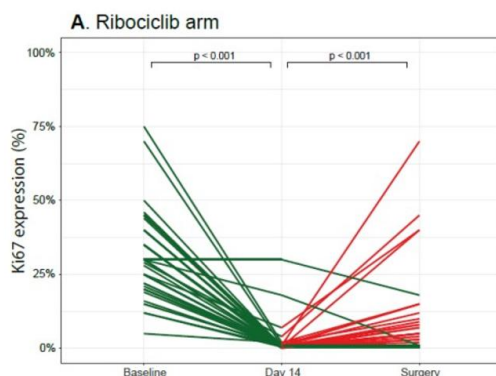
Le principe fondamental des analyses OE est d'estimer le nombre attendu de cas coïncidentiels "sous l'hypothèse nulle d'aucune association" avec le traitement étudié. RIBOLARIS compromet ce principe en :

a) Excluant délibérément les progressions documentées dans FELINE et CORALLEEN

- **Essai FELINE** : progressions multiples documentées depuis 2020¹ (non incluses dans les traitements de référence pour établir le seuil de qualité limite - QLT)
- **Essai CORALLEEN** : progressions documentées depuis 2019

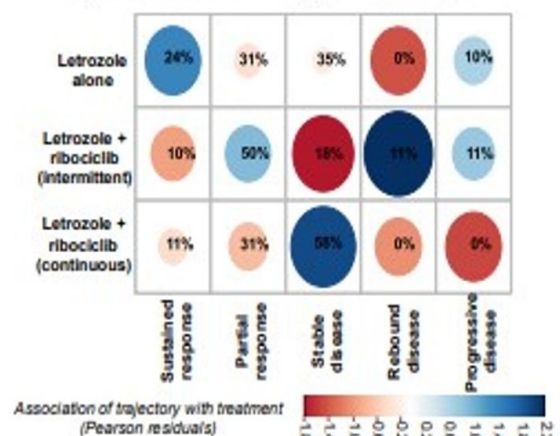
Supplementary Figure 2

Changes in Ki67 levels across 3 time-points. (A) Ribociclib and letrozole arm; (B) Chemotherapy. Green line reflects any decrease in Ki67 levels between 2 time-points and red line reflects any increase in Ki67 levels. p-value was obtained after performing Wilcoxon signed-rank test.



Essai Coralleen: Augmentation du Ki67 (proportion de cellules en train de se diviser) chez 73% des femmes entre le jour 14 et le jour 180, après une réponse initiale entre le jour 0 (=début deribociclib) et le jour 14
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/10918094/bin/41523_2024_625_MOESM1_ESM.pdf

d) Associate tumor burden dynamics with treatment



Essai Feline (Figure 4d): Augmentation de la taille des tumeurs due à l'augmentation du Ki67 qui a lieu après le jour 14, cette augmentation étant parfois masquée par la réponse initiale
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.14.426737v1.full.pdf>

b) Censurant des cas avérés (Mme Carine Cohen) pour maintenir artificiellement un taux favorable

Ces résistances acquises sont attestées depuis 2020 par le rebond du Ki67 dans les études Feline et Coralleen, chez 66% à 73% des patientes ménopausées (et c'est probablement pire chez les patientes non ménopausées)

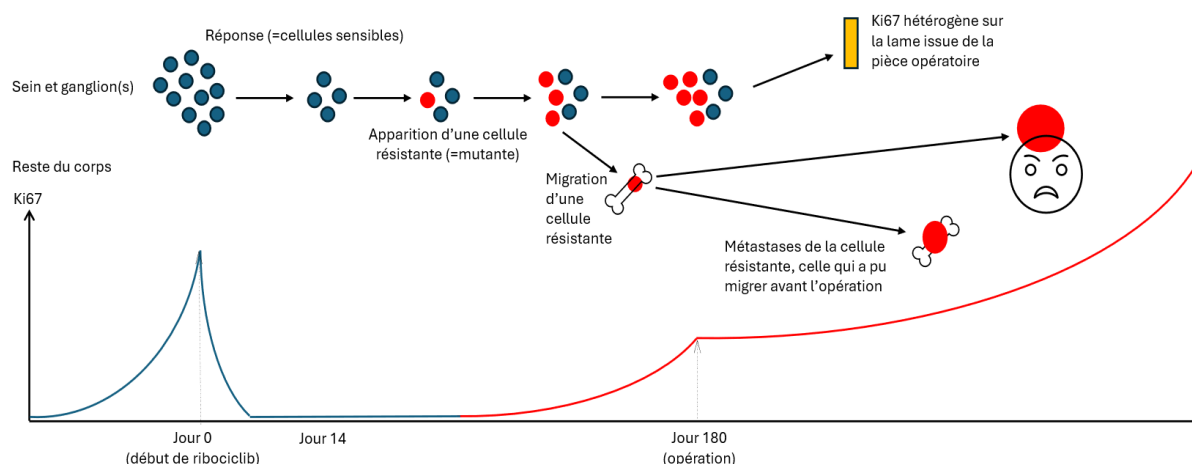


Schéma réalisé par Mme Cohen en s'inspirant des données de CORLLEEN et FELINE pendant la phase néoadjuvante, et d'un cours sur la biologie du cancer et la médecine personnalisée. Pr F. André 26 avril 2017
<https://www.youtube.com/watch?v=uY0Ch5Lal7g>

- Exigence d'indépendance des sources non respectée

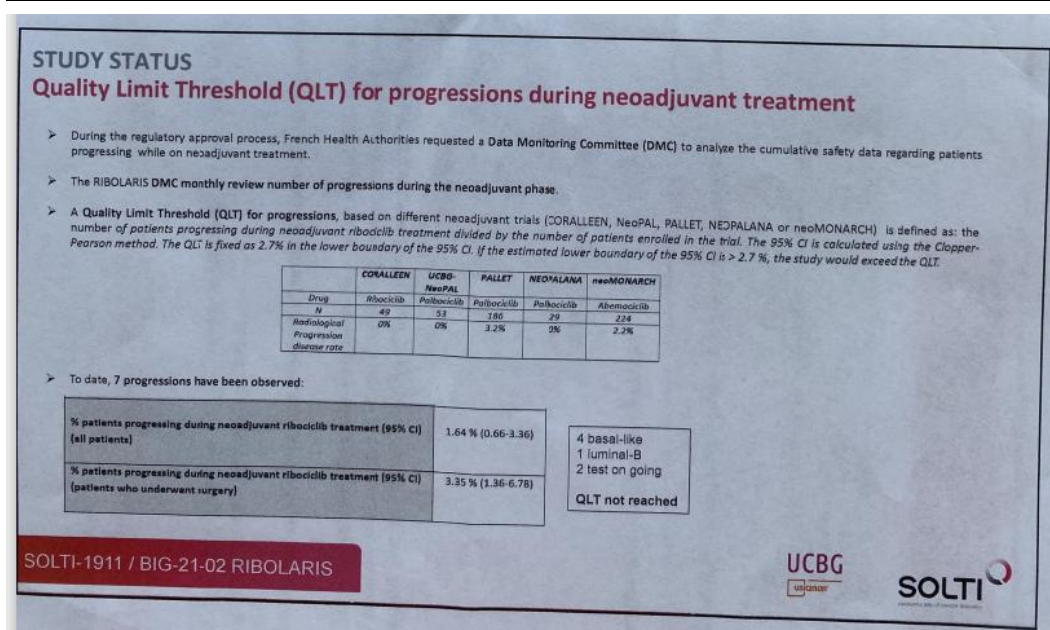
Les standards requièrent l'utilisation de "sources indépendantes" pour calculer l'attendu. De plus, les recommandations récentes en oncologie soulignent que pour les thérapies à risque toxique élevé, "les décisions doivent être basées sur le potentiel thérapeutique tout en priorisant l'assurance sécuritaire" avec une "surveillance concomitante de l'efficacité et de la toxicité"². La littérature sur les essais adaptatifs confirme l'importance de "partitionner les données accumulées en ensembles d'observations indépendants" pour éviter d'inflater l'erreur de type I³. Les designs MAMS (Multi-Arm Multi-Stage) exigent des "règles de décision d'arrêt calibrées par simulations" avec un contrôle rigoureux des "taux de décision fausse dans les deux directions"⁴. RIBOLARIS viole toutes ces exigences fondamentales.

- Supervision non-indépendante

Le critère d'arrêt est supervisé exclusivement par un statisticien de Novartis, soulevant des questions d'indépendance dans l'évaluation des données de sécurité.

- Modification arbitraire du traitement de référence : violation des standards de population de référence

La littérature en pharmacovigilance met en garde contre l'utilisation de populations de référence inappropriées, qui peuvent biaiser dramatiquement les conclusions des analyses OE. RIBOLARIS illustre parfaitement ces dérives méthodologiques. Le protocole initial de RIBOLARIS référençait l'essai MINDACT comme standard.



Ce référentiel a été modifié pour inclure :

a) Études avec Palbociclib (Pfizer)

- Intégration de trois études néoadjuvantes malgré l'annonce de Pfizer en 2020 déconseillant ce produit dans le cancer du sein non métastatique
- Étude PALLAS** : survie globale à 1,32²
- Étude PENELOPE-B** : résultats négatifs³

b) Étude avec Abemaciclib

- Une étude néoadjuvante incluse malgré les conclusions de l'essai CARABELA déconseillant l'Abemaciclib en néoadjuvant

c) Auto-comparaison CORALLEEN

- Utilisation de l'étude CORALLEEN pour comparer le Ribociclib à lui-même
- Progressions non comptabilisées** :
 - Deux patientes : augmentation du nombre de ganglions (bras ribociclib)
 - Deux patientes : conversion HER2+ (bras ribociclib)
 - Différence significative** : aucune de ces progressions (clinique ou moléculaire) n'est survenue sous chimiothérapie

2. Amendement paradoxal : augmentation de l'effectif malgré les signaux d'alarme

Contexte alarmant : Sur les 200 premières patientes incluses, RIBOLARIS présentait déjà un excès de progressions et un nombre très élevé de femmes **devenues non-répondeuses du fait de l'exposition néoadjuvante au ribociclib, dans une population dont la grande majorité répond en principe aux traitements endocriniens**. Ce signal majeur sur les résistances acquises, chez environ 60% des patientes, et l'impasse thérapeutique qui en résultera ultérieurement, n'est pas communiqué aux patientes.

Décision contre-intuitive : Malgré ces signaux d'alarme précoces, un amendement au protocole a doublé l'effectif cible de 550 à **1.100 patientes, sans que l'on comprenne la démarche statistique sous-jacente dans cet essai de phase 2.**

Violation des standards adaptatifs : Cette décision contrevient aux principes fondamentaux des essais adaptatifs qui exigent une réduction ou un arrêt de l'essai face à des signaux négatifs précoces. Les designs MAMS recommandent spécifiquement d'adapter à la baisse l'effectif quand "les résultats intermédiaires suggèrent fortement que le traitement expérimental n'a aucun bénéfice sur le contrôle"⁴.

Éthique compromise : Exposer davantage de patientes à un traitement montrant des signaux précoces d'inefficacité et de **résistances acquises** constitue une violation des principes éthiques fondamentaux de la recherche clinique.

3. Erreur de calcul du critère d'arrêt : violation des standards statistiques

Les analyses "**observed/expected**" exigent une stratification appropriée lorsque les caractéristiques de population diffèrent. L'erreur de calcul de RIBOLARIS constitue une violation flagrante de ces principes.

Seuil défini : 2,7% de progressions **Calcul officiel** : 1,64% (sur l'effectif total en intention de traiter - ITT)
Problématique méthodologique :

- Le calcul a été effectué sur l'ensemble de la population ITT
- **Calcul correct requis** : 3,35% sur la moitié de l'effectif ayant reçu le traitement complet avec données disponibles
- **Conclusion** : Le seuil **non-standard** de 2,7% est dépassé **à partir de la huitième patiente (juillet/Août 2023)**, justifiant l'arrêt de l'essai selon les critères prédéfinis

Cette erreur de calcul masque le dépassement effectif du critère d'arrêt, compromettant la sécurité des participantes. Elle constitue une violation directe des standards statistiques établis pour les analyses dites "**observed/expected**", qui exigent une stratification appropriée des populations analysées, **et un choix de traitement standard de référence qui soit réellement le standard dans la population étudiée (ici, une population éligible à la chirurgie et à la chimiothérapie)**. De plus, elle contrevient aux principes fondamentaux des essais adaptatifs qui nécessitent des "simulations intensives pour fixer les seuils d'arrêt" et valider rigoureusement les designs³, ainsi qu'aux standards MAMS qui exigent une "calibration des valeurs de seuils selon l'étude de simulation"⁴.

4. Illustration de la manipulation des données : Cas de la patiente Carine Cohen (n°8)

Évolution clinique documentée

- **Phase initiale** (6-8 premières semaines) : réponse thérapeutique **du ganglion**
- **Phase de progression (à partir de début juillet 2023)**:
 - Augmentation de la taille ganglionnaire avec effet rebond
 - Douleurs progressives (sein et ganglion)

Gestion problématique du seuil de qualité limite (QLT)

- **Août 2023** : censure de la patiente dans la base de données, **sans lui proposer le Pembrolizumab qui avait pourtant été proposé à au moins l'une des sept premières patientes du critère d'arrêt, par l'un des investigateurs principaux français de l'étude (traitement de secours recommandé dans le poster de Nuria Chic)**

-
- **Non-reconnaissance** : progression ganglionnaire non prise en compte malgré les alertes aux autorités
 - **Reconnaissance tardive** : un an plus tard, un autre centre participant admet la progression
 - **Cette reconnaissance s'est traduite par la prescription d'un autre traitement de secours hors indication, sans doute moins efficace que le Pembrolizumab qui n'était malheureusement plus accessible, et cela à la demande insistante et parfaitement informée de la patiente**

➔ **Aucune saisie** des données de progression dans la base RIBOLARIS, **ni du traitement de secours**

Dénonciation de la gestion du QLT

Ce cas illustre parfaitement la manipulation du critère d'arrêt :

- Exclusion arbitraire d'une progression documentée
- Maintien artificiel du taux calculé sous le seuil non-standard de 2,7%
- Violation des protocoles de pharmacovigilance
- Compromission de l'intégrité scientifique de l'essai

5. Conclusion

Cette analyse révèle des violations systématiques des standards internationaux de pharmacovigilance dans l'application du critère d'arrêt de RIBOLARIS. Les défaillances identifiées - supervision non-indépendante, occultation de données défavorables, manipulation des populations de référence, et erreurs de calcul statistique - constituent autant de manquements aux principes fondamentaux des analyses observé-vs-attendu établis par les autorités européennes et la littérature scientifique¹.

L'erreur de calcul statistique combinée à l'exclusion de données défavorables constitue une violation manifeste des protocoles de sécurité établis. Le cas de Mme Cohen démontre concrètement comment **la gestion du QLT a été manipulée pour maintenir l'essai en cours, et même doubler sa population jusqu'à 1100 patientes**, malgré le dépassement effectif du seuil de sécurité, en contradiction directe avec l'hypothèse nulle requise pour toute analyse OE valide.

Ces violations remettent en question non seulement la fiabilité des données de sécurité de RIBOLARIS, mais aussi l'intégrité scientifique de l'essai dans son ensemble. L'exemple de l'essai JCAR015, interrompu après cinq cas de neurotoxicité fatale², illustre l'importance de critères d'arrêt rigoureux que RIBOLARIS a délibérément contournés. La littérature confirme que "toutes les approches ont contrôlé les taux d'erreur de type I, sauf l'approche de surveillance bayésienne" et met en garde contre les designs qui "gonflent le taux d'erreur de type I"³, exactement ce que fait RIBOLARIS. Les standards MAMS démontrent la nécessité de valider les designs par "10 000 répliques indépendantes" pour "évaluer les caractéristiques opérationnelles"⁴, validation que RIBOLARIS n'a jamais effectuée.

Références :

1. Mahaux O, Bauchau V, Van Holle L. Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:215-222.
2. Kong D, Miao H, Zhang X, et al. Challenging go/no-go decision scenarios and design recommendations in phase II oncology trials. *J Natl Cancer Center* 2025. doi:10.1016/j.jncc.2025.06.002.

-
3. Boumendil L, Chevret S, Lévy V, Biard L. Two-stage randomized clinical trials with a right-censored endpoint: Comparison of frequentist and Bayesian adaptive designs. *Stat Med* 2024. doi:10.1002/sim.10130.
 4. Jacob L, Uvarova M, Boulet S, Begaj I, Chevret S. Evaluation of a multi-arm multi-stage Bayesian design for phase II drug selection trials – an example in hemato-oncology. *BMC Med Res Methodol* 2016;16:67.
 5. De la Motte Rouge T. Résultats décevants pour l'essai FELINE : traitement néoadjuvant par létrozole avec ou sans ribociclib pour les cancers du sein hormonodépendants. *La lettre du Cancérologue*. 2020.
 6. Gnant M, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results. *JCO* 2022;40:282-293.
 7. Loibl S, et al. Final survival results from the PENELOPE-B trial. *Ann Oncol* 2025;36(7):832-837.

ANNEXE 2

Aides graphiques pour une codécision éclairée pour le choix d'un traitement ou la proposition d'inclusion dans un essai clinique.

1. Predict Breast (adjuvant)

Predict Breast est un **outil pronostique développé par une collaboration entre l'Université de Cambridge, le NHS britannique et Cancer Research UK** qui permet d'estimer la survie à 5, 10 et 15 ans selon différents traitements adjuvants. Des équipes américaines comme celle de **Cedars-Sinai Medical Center** mènent actuellement des études de validation sur des populations américaines pour évaluer sa performance dans le contexte des États-Unis.

En consultation, il facilite la codécision en présentant visuellement le bénéfice de chaque traitement sur 100 femmes ayant le même profil, permettant au clinicien d'expliquer concrètement l'impact thérapeutique.

L'outil intègre les facteurs pronostiques classiques pour personnaliser les recommandations de traitement adjuvant. Cette approche transforme la consultation en **dialogue éclairé où la patiente peut peser les bénéfices quantifiés face aux contraintes de chaque traitement selon ses priorités personnelles.**

La version anglaise v3 mise à été utilisée pour simuler 3 cas de patiente présentant un cancer du sein de stade intermédiaire. Une version en français de Predict Breast (v2) est accessible sur ce site : <https://breast.predict.cam/tool>)

1.1. Application de l'outil Predict breast pour l'essai RIBOLARIS

Ce premier cas représente le **profil le moins agressif** parmi les patientes éligibles de l'essai RIBOLARIS : petite tumeur grade 2, âge favorable, mais avec des critères de risque intermédiaire justifiant l'inclusion (Ki-67 $\geq 20\%$ et/ou signature génomique défavorable). Ce cas représente une patiente qui pourrait être incluse dans le bras témoin de l'étude et recevoir le ribociclib en adjuvant pendant 3 ans.

Reset Predict is not designed to be used in all cases. [Click here for more details.](#)
If you are unsure of any inputs or outputs, click on the buttons for more information.

A clinician would usually fill this in. If you are a patient and don't know these inputs, ask your team to go through this tool with you. You can go change inputs at any time - even after results are displayed.

DCIS only or LCIS only? ☒ Yes ☐ No

Age at diagnosis Age must be between 25 and 85

Smoker? ☒ Yes ☐ Never or Ex

Post Menopausal? ☒ Yes ☐ No ☐ Unknown

ER status ☒ Positive ☐ Negative

Progesterone Status ☒ Positive ☐ Negative ☐ Unknown

HER2/ERRB2 status ☒ Positive ☐ Negative ☐ Unknown

Ki-67 status ☒ Positive ☐ Negative ☐ Unknown
Positive means more than 10%

Invasive tumour size (mm) If there was more than one tumour, enter the size of the largest tumour

Tumour grade ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

Detected by ☒ Screening ☐ Symptoms ☐ Unknown
Detected as part of a preventive screening programme

Positive nodes

Micrometastases only ☒ Yes ☐ No ☐ Unknown
"Yes" means the positive node has micrometastases only

Has the cancer spread (metastasis)? ☒ No ☐ Yes ☐ Unknown

Treatment Options
Try different combinations of treatments to find out which has the best overall effect

Radiotherapy ☒ No ☐ Yes
The main reason for having radiotherapy is to stop cancer cells regrowing after surgery (local recurrence). Its effect on how long patients might live is therefore not its only benefit.

Mean heart dose in Grays Heart dose must be between 0 and 20. If you are unsure, use 0 for cancer on the right hand side and 2 for cancer on the left hand side.

Hormone Therapy ☒ No ☐ 5 Years ☐ 10 Years
Hormone (endocrine) therapy Available when ER-status is positive

Chemotherapy ☒ None ☐ Standard-dose, anthracycline-based ☐ High-dose, anthracycline- or taxane-based

Trastuzumab ☒ No ☐ Yes
Available when HER2/ERRB2 status is positive

Biphosphonates ☒ No ☐ Yes
Available for post-menopausal women

When you add or remove a treatment, the results of some other treatments sometimes change. [This text explains why.](#)

Results
All treatments have side effects. Weigh up the benefits shown with the side effects in [this website](#).
When you click each of these buttons it will show the same information but in a different way. Choose whichever you are most comfortable with. You do not need to read them all.

Table Icons Curves Chart Texts

WARNING!
Some treatments are likely to cause more deaths in the long term than lives saved for patients like this. Please check survival 15 years after surgery.

This display shows what we would expect to happen to women who had surgery and then took the combination of treatments you have selected, at 5 10 15 years.

10 years after surgery

88% would survive at least 10

12% of women would have died by 10 years with all selected treatments

- Deaths due to other causes: 7%
- Deaths related to breast cancer: 5%

88% of women would survive at least 10 years with all selected treatments

- Survivors due to chemotherapy: 0%
- Survivors due to hormone therapy: 2%
- Survivors due to radiotherapy: 1%
- Survive regardless of additional treatments after surgery: 85%

We have rounded the numbers which means they sometimes look odd. [Press and hold](#) to see them without rounding.

To understand these results fully, read [How Predict Works](#)

Cet affichage montre ce à quoi nous nous attendrions pour 100 femmes ayant subi une chirurgie puis ayant reçu la combinaison de traitements sélectionnée, à 10 ans.

85 femmes sur 100 traitées par chirurgie seule sont en vie au moins 10 ans après la chirurgie

- **86 femmes sur 100** traitées par radiothérapie sont en vie (soit **1 femme de plus** par rapport à la chirurgie seule).
- **88 femmes sur 100** traitées par radiothérapie et hormonothérapie sont en vie (soit **3 femmes de plus** par rapport à la chirurgie seule).
- **88 femmes sur 100** traitées par radiothérapie, hormonothérapie et chimiothérapie sont en vie (soit **3 femmes de plus** par rapport à la chirurgie seule).

88 femmes sur 100 survivraient au moins 10 ans avec tous les traitements sélectionnés.

Parmi les femmes qui ne survivraient pas, 5 décèderaient du cancer du sein, et 7 décèderaient de causes non liées au cancer du sein.

Interprétation clinique :

- Survie globale à 10 ans : 88%
- Bénéfice de la radiothérapie : +1% de survie
- Bénéfice de l'hormonothérapie : +2% de survie supplémentaire
- **Bénéfice de la chimiothérapie : Aucun bénéfice supplémentaire**
- Mortalité spécifique : 5% (cancer du sein) vs 7% (autres causes)

Conclusion RIBOLARIS : Dans ce profil, la chimiothérapie n'apporte aucun bénéfice. Tester le ribociclib dans ce contexte interroge sur la pertinence scientifique de l'inclusion de ce profil de patiente.

1.2. Application de l'outil Predict Breast dans l'essai noEEta

Essai de non-infériorité visant à démontrer que le ribociclib peut remplacer la chimiothérapie chez les patientes HR+ HER2- à risque intermédiaire, éligibles à une chimiothérapie adjuvante.

- a) Cette patiente correspond aux critères **pT1c pN1 G2** avec **Ki67 $\geq$ 20%**, ce qui constitue un **risque intermédiaire** selon les critères de l'essai. Elle est **HR+ HER2-** et serait **candidate à une chimiothérapie adjuvante**, pouvant donc être **randomisée** entre les bras A (ribociclib + hormonothérapie) et B (chimiothérapie suivie de ribociclib + hormonothérapie).

A clinician would usually fill this in. If you are a patient and don't know these inputs, ask your team to go through this tool with you. You can go change inputs at any time - even after results are displayed.

DCIS only or LCIS only? ☐ Yes ☒ No

Age at diagnosis
Age must be between 25 and 85

Smoker? ☐ Yes ☒ Never or Ex

Post Menopausal? ☐ Yes ☒ No ☐ Unknown

ER status ☐ Positive ☒ Negative

Progesterone Status ☐ Positive ☒ Negative ☐ Unknown

HER2/ERBB2 status ☐ Positive ☒ Negative ☐ Unknown

Ki-67 status ☐ Positive ☒ Negative ☐ Unknown
Positive means more than 10%

Invasive tumour size (mm)
If there was more than one tumour, enter the size of the largest tumour. If neo-adjuvant the

Tumour grade ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

Detected by ☐ Screening ☒ Symptoms ☐ Unknown
Detected as part of a preventive screening programme

Positive nodes

Micrometastases only ☐ Yes ☒ No ☐ Unknown
Enabled when positive nodes is 1. Why can't I enter micrometastases?

Has the cancer spread (metastasis)? ☐ No ☒ Yes ☐ Unknown

Treatment Options

Try different combinations of treatments to find out which has the best overall effect

☒ Radiotherapy ☐ No ☒ Yes
The main reason for having radiotherapy is to stop cancer cells regrowing after surgery (local recurrence). Its effect on how long patients might live is therefore not its only benefit.

Mean heart dose in Grays
Heart dose must be between 0 and 20. If you are unsure, use 0 for cancer on the right hand side and 2 for cancer on the left hand side.

☒ Hormone Therapy ☐ No ☐ 5 Years ☐ 10 Years
Hormone (endocrine) therapy Available when ER-status is positive

☒ Chemotherapy ☐ None ☐ Standard-dose, anthracycline-based ☐ High-dose, anthracycline- or taxane-based

☒ Ribociclib ☐ No ☒ Yes
Available when HER2/ERBB2 status is positive

☒ Bisphosphonates ☐ No ☒ Yes
Available for post-menopausal women

When you add or remove a treatment, the results of some other treatments sometimes change. This text explains why.

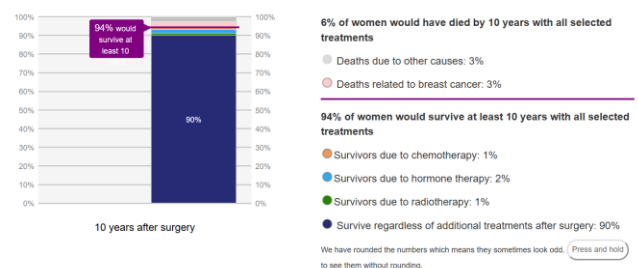
Results

All treatments have side effects. Weigh up the benefits shown with the side effects in [this website](#).

When you click each of these buttons it will show the same information but in a different way. Choose whichever you are most comfortable with. You do not need to read them all.

[Table](#) [Icons](#) [Curves](#) [Chart](#) [Texts](#)

This display shows what we would expect to happen to women who had surgery and then took the combination of treatments you have selected, at years.



To understand these results fully, read [How Predict Works](#)

Cet affichage montre ce à quoi nous nous attendrions pour 100 femmes ayant subi une chirurgie puis ayant reçu la combinaison de traitements sélectionnée, à 10 ans.

90 femmes sur 100 traitées par chirurgie seule sont en vie au moins 10 ans après la chirurgie

- 91 femmes sur 100 traitées par radiothérapie sont en vie (soit 1 femme de plus par rapport à la chirurgie seule).
- 93 femmes sur 100 traitées par radiothérapie et hormonothérapie sont en vie (soit 3 femmes de plus par rapport à la chirurgie seule).
- 94 femmes sur 100 traitées par radiothérapie, hormonothérapie et chimiothérapie sont en vie (soit 4 femmes de plus par rapport à la chirurgie seule).

94 femmes sur 100 survivraient au moins 10 ans avec tous les traitements sélectionnés.

Parmi les femmes qui ne survivraient pas, 3 décèderaient du cancer du sein, et 3 décèderaient de causes non liées au cancer du sein.

Interprétation clinique :

- Survie globale à 10 ans : 94%
- Bénéfice de la radiothérapie : +1% de survie
- Bénéfice de l'hormonothérapie : +2% de survie supplémentaire
- **Bénéfice de la chimiothérapie : +1% de survie supplémentaire**
- Mortalité spécifique : 3% (cancer du sein) vs 3% (autres causes)

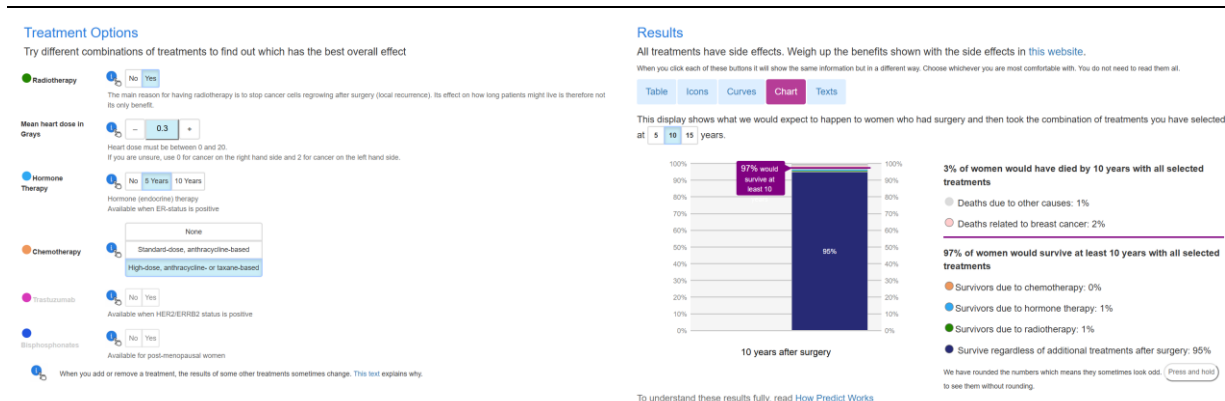
- b) Autre exemple d'une **Patiente éligible qui présenterait la limite basse du « risque intermédiaire » susceptible d'être incluse dans nolEEta**. Predict Breast permet de constater que, selon l'algorithme, l'apport de la chimiothérapie que l'étude vise à remplacer par le ribociclib est nul.

Reset

Predict is not designed to be used in all cases. [Click here for more details.](#)
If you are unsure of any inputs or outputs, click on the  buttons for more information.

A clinician would usually fill this in. If you are a patient and don't know these inputs, ask your team to go through this tool with you. You can go change inputs at any time - even after results are displayed.

DCIS only or LCIS only?	 Yes No	Invasive tumour size (mm)	 - 18 +
Age at diagnosis	 - 45 + Age must be between 25 and 85	Tumour grade	 1 2 3 If there was more than one tumour, enter the size of the largest tumour. If neo-adjuvant therapy was undertaken
Smoker?	 Yes Never or Ex	Detected by	 Screening Symptoms Unknown Detected as part of a preventive screening programme
Post Menopausal?	 Yes No Unknown	Positive nodes	 - 1 +
ER status	 Positive Negative	Micrometastases only	 Yes No Unknown "Yes" means the positive node has micrometastases only
Progesterone Status	 Positive Negative Unknown	Has the cancer spread (metastasis)?	 No Yes Unknown
HER2/ERBB2 status	 Positive Negative Unknown		
Ki-67 status	 Positive Negative Unknown Positive means more than 10%		



Cet affichage montre ce à quoi nous nous attendrions pour 100 femmes ayant subi une chirurgie puis ayant reçu la combinaison de traitements sélectionnée, à 10 ans.

95 femmes sur 100 traitées par chirurgie seule sont en vie au moins 10 ans après la chirurgie

- 96 femmes sur 100 traitées par radiothérapie sont en vie (soit 1 femme de plus par rapport à la chirurgie seule).
- 97 femmes sur 100 traitées par radiothérapie et hormonothérapie sont en vie (soit 2 femmes de plus par rapport à la chirurgie seule).
- 97 femmes sur 100 traitées par radiothérapie, hormonothérapie et chimiothérapie sont en vie (soit 2 femmes de plus par rapport à la chirurgie seule).

97 femmes sur 100 survivraient au moins 10 ans avec tous les traitements sélectionnés.

Parmi les femmes qui ne survivraient pas, 2 décèderaient du cancer du sein, et 1 décèderait de causes non liées au cancer du sein.

Interprétation clinique :

- Survie globale à 10 ans : 97%
- Bénéfice de la radiothérapie : +1% de survie
- Bénéfice de l'hormonothérapie : +1% de survie supplémentaire
- **Bénéfice de la chimiothérapie : Aucun bénéfice supplémentaire (0%)**
- Mortalité spécifique : 2% (cancer du sein) vs 1% (autres causes)

Interprétation et conclusion

Dans ces trois exemples, la **prescription de ribociclib (Kisqali)** est possible en France en tenant compte des indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché octroyée par l'Agence Européenne du Médicament basée sur la seule évaluation du ratio bénéfice-risque du ribociclib (Kisali®) dans l'indication adjuvante du cancer du sein précoce.

Même après un avis défavorable avec un Service Médical Rendu insuffisant (HAS juillet 2025) dans cette indication, les patientes incluses dans ces essais cliniques restent susceptibles de recevoir le traitement adjuvant ribociclib dans le cadre des essais RIBOLARIS et noIEEta, l'industriel acceptant de fournir le médicament même en l'absence de remboursement par l'assurance maladie.

Or l'analyse des cas simulés avec Predict Breast concernant les cancers intermédiaires les moins agressifs (qui ne représentent qu'une partie de la population théoriquement éligible au CDK4/6 selon les indications de l'AMM européenne) révèle **une faille fondamentale dans la conception des essais clinique et donc la pertinence des inclusions avant même l'analyse développée dans notre note (prise en compte de la toxicité et de l'échappement tumoral).**

Le cas simulé N°2 dans nolEEta illustre **parfaitement l'absence de logique scientifique : lorsque Predict Breast démontre que la chimiothérapie n'apporte aucun bénéfice (0% de gain), inclure la patiente dans pour tester le ribociclib, notamment comme alternative à une chimiothérapie que la patiente aurait pu refuser après discussion et codécision avec son médecin, constitue une aberration éthique.**

Cette observation éclaire d'un jour nouveau les cas simulés de patientes où le bénéfice de la chimiothérapie n'est que de 1% ou 2% selon Predict Breast. **Or même dans cette situation plusieurs éléments remettent en question la pertinence de l'inclusion.** L'avis de la HAS précise d'ailleurs que « **le ribociclib n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein précoce** » notamment parce que le **ribociclib présente une toxicité supérieure à la chimiothérapie qu'il prétend remplacer.**

A partir de cet exemple, il est possible de souligner **que dans l'étude RIBOLARIS, le recours au test PAM50 pour sélectionner les patientes à "risque intermédiaire" le plus faible devrait être remis en question sur la seule base des cas d'usage de Predict Breast compte tenu des gains potentiels faibles induits par la chimiothérapie adjuvante.** Ce que la HAS précise, pour les patientes présentant des tumeurs de taille PT2 (comprise entre 2 et 5 cm) et sans envahissement les patientes présentant une tumeur de **taille PT1c (comprise entre 1 et 2 cm) et sans envahissement ganglionnaire (N0)** — « *Pour ces patientes, **avant toute prescription de la signature génomique**, il conviendra aux prescripteurs de s'assurer à l'aide de l'algorithme PREDICT NHS que le gain potentiel induit sur la survie globale à 10 ans par la chimiothérapie adjuvante est bien supérieur à 2 %, et ce afin d'éviter une prescription à tort de chimiothérapie.* »

Paradoxalement, exploiter le test PAM50 comme justification pour exposer ces patientes à un traitement expérimental présentant une toxicité supérieure et aucun bénéfice démontré sur la survie globale relève d'une démarche scientifiquement injustifiée. **Cette contradiction révèle une incohérence fondamentale dans la logique de l'essai : détourner un outil visant à faciliter la désescalade thérapeutique pour éventuellement justifier ce qui doit être considéré désormais comme une escalade de toxicité sans bénéfices démontrés.**

Références :

RIBOLARIS : https://www.unicancer.fr/wp-content/uploads/sites/2/2022/11/ribolaris_resume_v2.0_2020217.pdf

nolEEta : https://www.unicancer.fr/wp-content/uploads/2024/09/2706_ucbg_newsletter-n19.pdf

Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein RH+/HER2- de stade précoce, HAS, octobre 2023 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-11/rapport_actu_signatures_genomiques.pdf

2. Fiche résumée pour la décision partagée en cas de proposition d'une stratégie thérapeutique

Nous proposons ici un **exemple d'un modèle de présentation graphique qui permet de présenter de façon compréhensible les informations utiles à une prise de décision partagée (cet exemple n'est pas validé scientifiquement et est soumis pour illustrer sa valeur informationnelle potentielle).**

Cette approche peut associer des questionnaires permettant de prendre en compte les préférences individuelles des patientes. D'autres représentations graphiques permettent également de représenter le NNT (nombre nécessaire de patientes à traiter pour éviter une récurrence) et le NNH (nombre de patientes qui subiront des effets secondaires).

A noter, la présentation graphique de l'efficacité technique des traitements est dérivée de l'étude monarchE, alors que la Commission de la Transparence a jugé que le médicament n'apportait pas une amélioration du service médical rendu comparé au standard de soins (hormonothérapie).

 **Option Abemaciclib en Adjuvant**

Guide d'aide à la décision après chimiothérapie

 **Votre Profil Médical**

STATUT HORMONAL

Préménopausée

RÉCEPTEURS

HR+ / HER2-

STADE

Stade 2

GANGLIONS

3 ganglions+

ÉLIGIBILITÉ

☒ monarchE

+ Ajout Possible d'Abemaciclib

Option Abemaciclib

Abemaciclib + Hormonothérapie > 5 ans
730 jours avec effets secondaires quotidiens

Traitement Standard

Chimiothérapie + Hormonothérapie > 5 ans
180 jours d'effets intenses puis
hormonothérapie seule



Efficacité Supposée des Traitements

Survie sans progression à 5 ans - Impact cumulatif

Chirurgie seule

71%

71%

+ Chimiothérapie

71%

+3%

74%

+ Chimio + Hormonothérapie

71%

+3%

+8%

82%

+ Chimio + HT + Abemaciclib

71%

+3%

+8%

+4%

86%

💡 Chaque traitement s'ajoute au précédent pour améliorer vos chances de guérison

⚠ Avis de la HAS (Haute Autorité de Santé) :

La HAS a jugé qu'il n'y avait **pas d'amélioration du service médical rendu** avec l'ajout d'abemaciclib par rapport à l'hormonothérapie après chimiothérapie.





Impact sur la Qualité de Vie

 L'abemaciclib est un **traitement oral à domicile**, comme l'hormonothérapie

✓ Points Positifs

- ✓ Pas de perte de cheveux
- ✓ Traitement oral à domicile
- ✓ Pas de perfusions à l'hôpital

✗ Points Négatifs

- ✗ 2 ans d'effets secondaires quotidiens
- ✗ Diarrhée fréquente (84%)
- ✗ Fatigue persistante
- ✗ Impact sur la vie quotidienne prolongé



Point Important : Les Résistances

Paradoxe à considérer :

Les médicaments CDK4/6 (comme l'abemaciclib) sont très efficaces en cas de récurrence métastatique, mais leur utilisation maintenant pourrait compromettre cette efficacité future.



Abemaciclib maintenant

- ✗ Risque de développer des résistances
- ✗ Les CDK4/6 pourraient être inefficaces en cas de récurrence
- ✗ Perte d'une option majeure pour l'avenir



Garder CDK4/6 pour plus tard

- ✓ Efficacité préservée en métastatique
- ✓ Médiane de survie ~28 mois si récurrence
- ✓ Toutes les options thérapeutiques disponibles



Questions Clés pour Votre Décision

-  **Durée** : Préférez-vous 6 mois difficiles ou 2 années avec symptômes quotidiens ?
-  **Résistances** : Voulez-vous préserver les CDK4/6 pour une éventuelle récurrence ?
-  **Mode de vie** : Quel impact sur votre travail, famille, projets pendant 2 ans ?
-  **Tolérance** : Comment vous sentez-vous par rapport aux effets secondaires prolongés ?



Avis de la Haute Autorité de Santé (HAS)

SMR MODÉRÉ

Service médical jugé "modéré" en raison de :

- Durée de traitement longue (2 ans)
- Effets secondaires significatifs
- Absence de preuve sur la survie globale

ASMR V (absence de progrès)

Pas de progrès thérapeutique reconnu :

- Bénéfice clinique jugé insuffisant
- Pas supérieur à la stratégie standard
- Remboursé mais sans valorisation

💡 **En résumé :** La HAS reconnaît l'efficacité mais questionne le rapport bénéfice/risque avec 4 fois plus de durée d'effets secondaires pour une efficacité similaire.

Cette décision vous appartient et doit être prise en concertation avec votre équipe médicale, en tenant compte de votre situation personnelle, de vos préférences et de votre qualité de vie.