

JANVIER 2023
ACTUALISATION 2025-2026

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Référentiel de bonnes pratiques

PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

/ Indications des tests moléculaires
en vue de la prescription de traitements
de précision

PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES INDICATIONS DES TESTS MOLÉCULAIRES EN VUE DE LA PRESCRIPTION DE TRAITEMENTS DE PRÉCISION

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du code de la santé publique et a été soumis aux commissions des expertises de l'Institut national du cancer du 05/12/2022, du 11/02/2025 et du 28/01/2026 (dernière actualisation)

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décisions du Président de l'Institut N° 2026-13 en date du 09/03/2026 et publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut¹.

¹ <https://www.cancer.fr/registre-des-actes-administratifs>

Coordination Institut national du cancer

Aurélie KROL, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

Sophie LE RICOUSSE, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

NOTE AUX LECTEURS

Afin de prendre en considération les évolutions rapides du domaine, le document a été actualisé en 2025-2026. Dans les conclusions, les modifications apportées par rapport à la version d'origine sont surlignées en vert.

Ce document doit être cité comme suit : © Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules / Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision / Référentiel de bonnes pratiques, collection « Recommandations et référentiels », Institut national du cancer, actualisation 2025-2026 du document de janvier 2023.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N° 78-753 du 17 juillet 1978, 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé et 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **cancer.fr**

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	4
CONTEXTE	5
LES THÉRAPIES CIBLÉES GUIDÉES PAR LES BIOMARQUEURS DANS LE CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES	5
LES TESTS MOLÉCULAIRES POUR LA MISE EN ÉVIDENCE DE BIOMARQUEURS	6
MISE À JOUR OCTOBRE 2025.....	8
ARBRE DÉCISIONNEL : BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC	10
BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC SELON LES AMM, AAP ET AAC	11
A. AU STADE PRÉCOCE, TUMEURS RÉSÉCABLES (STADES IB À III)	11
1. POUR UN TRAITEMENT NÉOADJUVANT	11
2. POUR UN TRAITEMENT ADJUVANT	11
B. AU STADE LOCALEMENT AVANCÉ, TUMEURS NON RÉSÉCABLES (STADE III)	12
1. PD-L1	12
2. EGFR	13
C. AU STADE MÉTASTATIQUE (STADE IV)	13
1. PD-L1	14
2. EGFR	14
3. ALK, ROS1 ET RET	15
4. TESTS MULTIPLEXÉS	15
5. SUIVI	18
D. EN RECHUTE/RÉFRAC TAIRE	18
1. PROGRESSION APRÈS UNE THÉRAPIE CIBLÉE	18
2. À PARTIR DE LA 2 ^E LIGNE DE TRAITEMENT	19
ÉLABORATION	22
A. MÉTHODOLOGIE	22
B. LES PARTICIPANTS	25
ANNEXES	28
ANNEXE 1. BIOMARQUEURS FIGURANT DANS LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES DE PRATIQUE CLINIQUE POUR LE CBNPC (20 OCTOBRE 2025)	28
ANNEXE 2. AMM, AAC ET AAP DES MOLÉCULES POUR LESQUELLES LA PRESCRIPTION EST GUIDÉE PAR LE STATUT D'UN BIOMARQUEUR.....	30
ANNEXE 3. LIBELLÉ DES AMM, AUTORISATION D'ACCÈS PRÉCOCES ET COMPASSIONNELS DES MOLÉCULES POUR LESQUELLES LA PRESCRIPTION EST GUIDÉE PAR LE STATUT D'UN BIOMARQUEUR DANS LE CBNPC (OCTOBRE 2025).....	32
ANNEXE 4. ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRÉCOCE	42
ANNEXE 5. RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE (OCT 2025).....	43
ANNEXE 6. LISTE DES TITULAIRES D'AMM ET DES FABRICANTS DE DISPOSITIFS MÉDICAUX (DM) EN RELATION AVEC CETTE EXPERTISE	49
ANNEXE 7. LISTE DES MODIFICATIONS DES PUBLICATIONS PRÉCÉDENTES	50

3 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

ABRÉVIATIONS

AAC : autorisation d'accès compassionnel

AAP : autorisation d'accès précoce

ADN : acide désoxyribonucléique

ADNtc : ADN tumoral circulant

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase (tyrosine kinase)

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARN : acide ribonucléique

BRAF : B-Raf Proto-Oncogene (sérine/thréonine kinase)

CAP : College of American Pathologists

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)

CNAM : caisse nationale de l'Assurance maladie

CPC : cadre de prescription compassionnel

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EMA : Agence européenne du médicament

ErbB2/HER2 : Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2

ESCAT : ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets

ESMO : European Society for Medical Oncology

FISH : hybridation fluorescente *in situ*

HAS : Haute Autorité de santé

IFCT : Intergroupe francophone de cancérologie thoracique

IHC : Immuno Histo Chimie

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

KRAS : KRAS Proto-Oncogene, GTPase

MET : MET Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase

NCCN : National Comprehensive Cancer Network (US)

NGS : séquençage de nouvelle génération

NICE : National Institute for Health and Care Excellence (UK)

NRG1 : Neuregulin 1

NTRK : Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase

PD-L1 : Programmed Death Ligand 1

PIK3CA : Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RET : Ret Proto-Oncogene

RNAseq : NGS sur de l'ARN

ROS1 : ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase

TPS : Tumor Proportion Score

(pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 par rapport au nombre total de cellules tumorales viables)

4 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

CONTEXTE

La mise en évidence d'altérations moléculaires dans les cellules cancéreuses a permis non seulement de mieux comprendre les mécanismes ayant participé au développement de la maladie, mais aussi de développer des thérapies ciblant ces anomalies moléculaires. La caractérisation moléculaire de la tumeur est devenue ainsi un critère déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique. Elle permet de restreindre la prescription d'un certain nombre de traitements aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier et ainsi de réduire le nombre de traitements inutiles, toxiques et coûteux.

Les thérapies ciblées guidées par les biomarqueurs dans le cancer bronchique non à petites cellules

Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) constituent une arme thérapeutique majeure dans les stades métastatiques. Depuis 2009, le gefitinib dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les patients dont la tumeur porte une mutation activatrice de l'*EGFR*. Depuis, l'erlotinib, l'afatinib, l'osimertinib et le dacomitinib ont également reçu une AMM dans cette indication. De plus l'osimertinib peut maintenant être prescrit en adjuvant après résection tumorale complète pour les patients avec une mutation activatrice de l'*EGFR* de stade IB à IIIA, après chimiothérapie adjuvante lorsque celle-ci est indiquée.

D'autres types de biomarqueurs prédictifs de la réponse à des thérapies ciblées sont également entrés en pratique clinique dans le CBNPC pour la prescription de thérapies ciblées, comme les fusions impliquant les gènes *ALK* et *ROS1*. Notamment, l'alectinib a obtenu une AMM et un remboursement en adjuvant.

L'arrivée de traitements de deuxième ou de troisième génération, efficaces contre certaines mutations de résistance aux thérapies ciblées, ouvre de nouvelles perspectives pour les patients devenus résistants à un de ces traitements. On peut citer en particulier l'osimertinib qui a obtenu une AMM dans le CBNPC pour les patients dont la tumeur porte la mutation de résistance T790M aux inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK) de l'*EGFR* de première et deuxième génération.

De plus, après des décennies de résultats décevants, les résultats prometteurs obtenus avec des inhibiteurs de point de contrôle du système immunitaire pour le traitement des mélanomes métastatiques ont repositionné l'immunothérapie comme une alternative majeure dans le traitement des cancers. Dans les CBNPC, des inhibiteurs de points de contrôle du système immunitaire ont obtenu des AMM, dont certaines sont conditionnées par le niveau d'expression de PD-L1 (atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab, durvalumab), rendant ainsi nécessaire la recherche de ce biomarqueur en routine clinique.

Par ailleurs, des thérapies ciblant de nouvelles altérations permettent d'élargir les cas où la prescription de thérapies ciblées est possible :

5 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

- plusieurs traitements existent pour les patients avec des mutations entraînant un saut de l'exon 14 de *MET* (crizotinib : AAC);
- la mutation V600 de *BRAF* permet maintenant un traitement par l'association dabrafenib et trametinib ou l'association encorafenib et binimetinib dans le cadre d'AMMs en deuxième ligne;
- la fusion de *RET* permet la prescription du selpercatinib en première et deuxième ligne de traitement pour un CBNPC métastatique.

Remarque : les AMM sont délivrées par l'EMA, mais la France décide ensuite du remboursement ou non des médicaments. Le fait qu'un médicament ait une AMM ne signifie pas qu'il soit disponible et remboursé en France. La Haute Autorité de santé (HAS) donne un avis sur le remboursement et ensuite la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) décide du remboursement. En cas de remboursement, le prix est ensuite négocié avec l'industriel. Ce processus peut être long. Avant l'AMM ou entre l'AMM et la décision de remboursement prise par la CNAM, il existe dans certains cas des dispositifs d'accès précoces, délivrés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : autorisation d'accès compassionnel (AAC) ou précoce (AAP) et autorisations d'accès précoce post AMM.

Les tests moléculaires pour la mise en évidence de biomarqueurs

Le déploiement du séquençage de nouvelle génération (NGS) a permis l'analyse des multiples altérations moléculaires constituant des cibles thérapeutiques potentielles. Dans le cas de l'analyse des tumeurs solides, une liste minimale de 16 gènes a été publiée par l'INCa² pour une utilisation en routine.

Le NGS sur ADN (DNAseq) n'est pas toujours suffisant pour analyser tous les biomarqueurs requis, et des techniques complémentaires sont déployées en pratique clinique, comme l'immunohistochimie (IHC) pour l'étude de l'expression de protéines comme PD-L1 et ALK, la FISH pour les translocations ou le séquençage NGS sur ARN (RNAseq) pour la recherche de transcrits de fusion.

Par ailleurs, alors que la recherche de ces anomalies moléculaires reste classiquement effectuée sur le tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine, une source biologique alternative, appelée génériquement « biopsie liquide » est de plus en plus utilisée. Ce terme réfère à l'isolement de matériel biologique libéré par la tumeur dans les fluides corporels, le plus souvent le sang, mais aussi le liquide céphalorachidien en cas de métastases cérébrales et le liquide pleural en cas de pleurésie métastatique. L'analyse de ce matériel biologique permet donc, avec quelques limitations techniques, un accès moins invasif et généralement avec un délai de rendu de résultats plus court à certaines anomalies moléculaires tumorales. Cette analyse peut être répétée au cours de la prise en charge du patient.

Ainsi, la stratégie de réalisation des tests moléculaires se complexifie avec :

² Listes_genes_minimales_analyse_usage_visee_diagnostique_NGS_fevrier_2016.pdf, téléchargeable sur cancer.fr.

6 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

- la nécessité de rechercher des biomarqueurs de nature différente pour un même patient et de recourir à plusieurs techniques en parallèle;
- la possibilité de recourir à des techniques multiplexées, permettant la recherche de plusieurs anomalies moléculaires simultanément;
- la possibilité grandissante d'accéder à des traitements expérimentaux basés sur la présence de nouvelles cibles.

C'est pourquoi le choix de la stratégie des tests à effectuer doit prendre en compte les enjeux suivants :

- rechercher l'ensemble des biomarqueurs permettant aux patients d'avoir accès aux traitements dont ils pourraient bénéficier, y compris dans le cadre d'essais cliniques, afin de ne pas entraîner de perte de chance;
- gérer la quantité de tissu tumoral existante pour pouvoir effectuer l'ensemble des tests nécessaires à la décision thérapeutique et/ou prévoir des biopsies liquides;
- veiller à ce que l'ensemble des tests moléculaires nécessaires soient effectués dans des délais compatibles avec le démarrage des traitements des patients;
- veiller à la qualité des tests moléculaires effectués en tenant compte de la performance des techniques utilisées.

Ce document présente les conclusions du groupe d'experts sur la stratégie de tests à mettre en place chez les patients atteints de CBNPC pour une stratégie de soin optimale à tous les stades de la maladie (considérant les données disponibles au jour de la rédaction du document). Il s'adresse à tous les prescripteurs de tests moléculaires pour guider le choix des tests à réaliser pour leurs patients (ex. : oncologue, pneumologue ou autre clinicien) et aux praticiens qui réalisent ces tests (anatomopathologistes et biologistes médicaux).

Attention, le but de ce document est de recommander les tests à réaliser et non pas les traitements à administrer. Des traitements sont évoqués pour expliquer l'intérêt des tests, mais la liste des choix thérapeutiques pour les patients n'est pas exhaustive. De plus, les accès aux molécules évoluent très rapidement et nécessitent un suivi en temps réel par le praticien impliqué.

Ce document ne contient pas non plus de recommandations sur la façon de réaliser les tests, mais uniquement les techniques à utiliser quand il en existe plusieurs pour un même biomarqueur. Les tests doivent être réalisés selon les bonnes pratiques d'anatomopathologie et de biologie moléculaire.

Ces recommandations de tests à réaliser sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et/ou en staff moléculaire, suivant l'organisation locale, en fonction notamment de l'accès possible à des essais cliniques. La réalisation de tests pour permettre d'inclure les patients dans des essais cliniques est recommandée.

Sauf mention contraire, ces recommandations de tests concernent les **patients atteints de CBNPC, en dehors des carcinomes épidermoïdes du patient fumeur.**

7 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Mise à jour octobre 2025³

Afin de prendre en considération les évolutions rapides du domaine, des mises à jour ont été faites fin 2025. Ainsi il a été ajouté ou modifié dans le document les éléments listés ci-dessous.

Modification des recommandations :

- **Ajout de la recherche du statut *ALK* au stade précoce (AMM alectinib en adjuvant)**

Mises à jour du texte n'entraînant pas de modifications des recommandations :

- stades IB à III traitement néoadjuvant (voir le paragraphe A.1.) :
 - statut *PD-L1* (déjà recommandé) :
 - AMM nivolumab néoadjuvant en association : prise en charge (liste en sus),
 - AMM du pembrolizumab en néoadjuvant en association puis poursuite en adjuvant en monothérapie : AAP refusée, pas de prise en charge,
 - AMM du nivolumab en néoadjuvant en association puis poursuite en adjuvant en monothérapie : AAP refusée, pas de prise en charge;
 - stade III (paragraphe B-2) :
 - statut *EGFR* (déjà recommandé) : AAP pré AMM Osimertinib;
 - stade IV (paragraphe C) :
 - statut *EGFR* :
 - insertion exon 20 : AMM amivantamab en association avec carboplatine et pemetrexed 1^{er} ligne AAP post AMM,
 - délétion exon 19 ou substitution L858R exon21 :
 - AMM amivantamab en association avec carboplatine et pemetrexed 2^e ligne AAP post AMM,
 - AMM amivantamab en association avec lazertinib, AAP refusée;
 - Statut *ROS1* :
 - repotrectinib : fin d'AAC (26/03/2025) pas de prise en charge,
 - Zidesantinib AAC pour les centres qui ont participé à l'essai;
 - Statut *ALK* : AAC neladalkib pour les centres qui ont participé à l'essai,
 - Statut *RET* : AMM selpercatinib, fin d'AAP, pris en charge dans le droit commun,
 - *NTRK1/2/3* : repotrectinib: fin d'AAC (26/03/2025) pas de prise en charge,
 - Mutations *KRAS G12C* : fin d'AAC adagrasib, pris en charge.

Dans le texte, les modifications dans les recommandations sont surlignées en vert.

Remarque : État des lieux de la prise en charge des tests

Panels :

Dans son rapport d'évaluation du « séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon »⁴, la Haute Autorité de santé estime que le panel NGS sur biopsie tissulaire est justifié chez des patients présentant un CBNPC aux stades

³ La liste des modifications de la version précédente est en annexe 7.

⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-07/rapport_shd_cancer_poumon_vd.pdf

8 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

localement avancés et métastatiques, au diagnostic et en cas de progression; le panel doit contenir les gènes suivants : *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *RET*, *ALK*, *ROS1*.

De plus, dans son rapport « Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes sur ADN tumoral circulant dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon »⁵, la HAS estime que le panel sur biopsie liquide présente une balance bénéfique/risque favorable chez des patients présentant un CBNPC de stades avancés et métastatiques (IIIB, IIIC, et IV) et constitue une alternative non invasive uniquement dans les indications suivantes :

- en cas de situations d'urgences thérapeutiques;
- lorsque l'analyse tissulaire est non contributive;
- lorsque l'analyse tissulaire n'est pas réalisable.

L'inscription de ces actes à la nomenclature est en cours d'instruction. Dans l'intervalle, ils sont pris en charge par le RIHN, avec une exemption de la décote qui s'applique aux actes non encore évalués.

Tests ciblés :

Depuis 2024, les tests de détection de mutations du gène *EGFR* dans les CBNPC pour thérapie ciblée (test compagnon) font maintenant partie des nomenclatures CCAM (classification commune des actes médicaux) et NABM (nomenclature des actes de biologie médicale). La détection de la mutation ne doit pas être cumulée avec la facturation d'un panel.

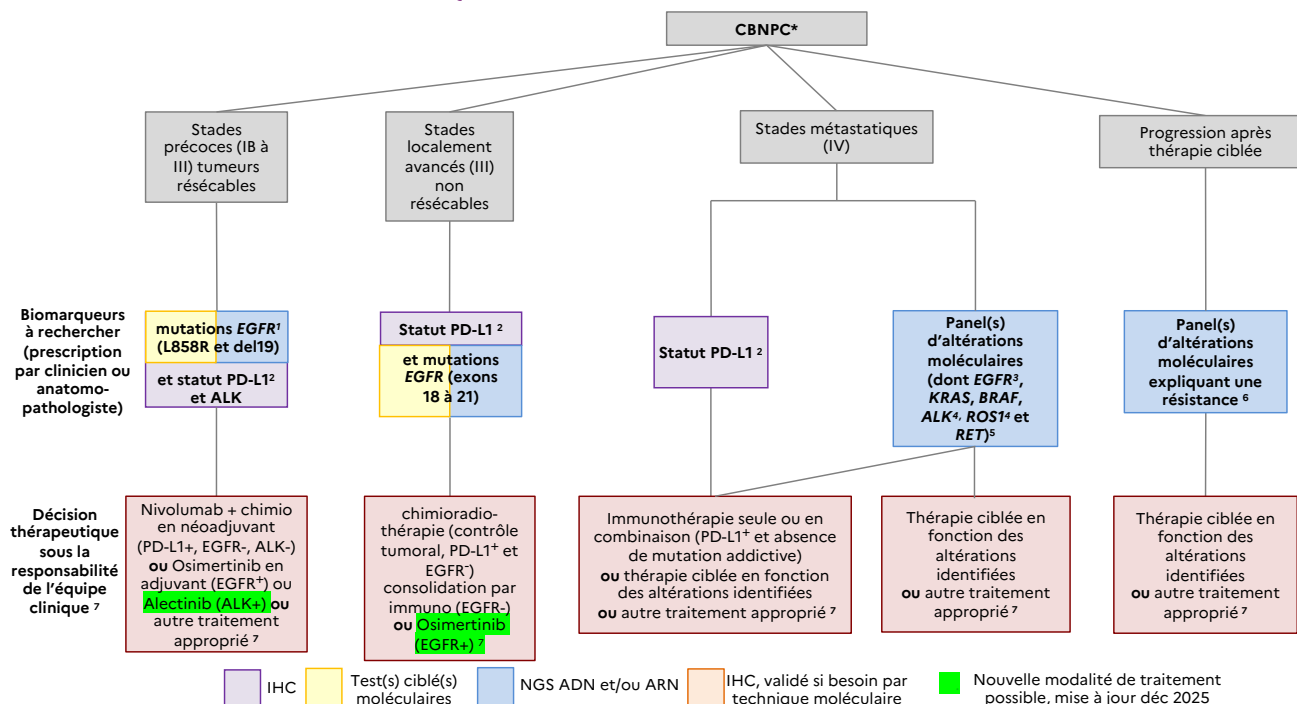
⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-10/dir2/sequencage_haut_debit_cible_dun_panel_de_genes_sur_adn_tumoral_circulant_dans_la_prise_en_charge_therapeutique_du_cancer_du_poumon.pdf

9 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

ARBRE DÉCISIONNEL : BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC⁶

ARBRE DÉCISIONNEL : BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC



* - sauf mention contraire, recherches d'anomalies pour tous les CBNPC exceptés les épidermoïdes du fumeur.

1 - La recherche de variants d'*EGFR* et *ALK* est réalisable par tests ciblés, mais le NGS est à privilégier car il permet d'identifier des altérations actionnables lors de la récidive.

2 - Le statut PD-L1 est à évaluer par IHC, dans tous les CBNPC, dont les épidermoïdes du fumeur comme du non fumeur.

3 - En cas d'urgence, l'identification des principales mutations oncogéniques d'*EGFR* (L858R, et les délétions de l'exon 19) doit pouvoir être réalisée dans un circuit rapide (test remboursé à condition qu'il ne soit pas fait en même temps qu'un panel NGS). En cas de mutation additive de l'*EGFR*, il n'est pas utile de rechercher d'autres altérations additives, car les anomalies additives sont quasiment mutuellement exclusives.

4 - Les fusions d'*ALK* et *ROS1* peuvent être recherchées en première intention par IHC ou RNAseq. L'IHC *ALK* avec une intensité de marquage 1+ ou 2+ doit être confirmée par technique moléculaire (RNAseq, FISH ou autre). L'IHC *ROS1* positive, quelle que soit l'intensité du marquage (1+, 2+ ou 3+) doit être confirmée par technique moléculaire.

5 - Tests à réaliser par NGS ADN et/ou ARN. Le(s) panel(s) doi(ven)t permettre la recherche, au minimum, des mutations de *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* et des fusions de *ALK*, *ROS1* et *RET* pour prétendre au futur remboursement (évaluation par la HAS). La recherche des mutations *ErbB2 (HER2)*, *MET* et des fusions de *NTRK1/2/3* ainsi que des biomarqueurs émergents fusion de *NRG1*, amplification de *MET* et *ErbB2 (HER2)*, permettant des accès compassionnels ou l'inclusion dans des essais cliniques peuvent être ajoutés dans le(s) panel(s). Si le tissu tumoral est non contributif, une analyse de l'ADNtc peut être réalisée.

6 - Il est recommandé de rechercher ces altérations sur une biopsie d'une lésion en progression. Dans les cas où une biopsie n'est pas possible, la recherche peut être réalisée sur biopsie liquide qui ne permet cependant pas de détecter un éventuel changement d'histologie.

7 - Selon les indications des AMM et accès précoces des différentes molécules et les essais cliniques ouverts.

⁶ La version précédente est présente en annexe 8.

10 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC SELON LES AMM, AAP ET AAC

A. Au stade précoce, tumeurs résécables (stades IB à III)

1. Pour un traitement néoadjuvant

Pour un CBNPC non métastatique d'emblée résécable (stades IIA \geq 4cm à IIIB - 8e TNM)⁷, exprimant PD-L1 au seuil \geq 1 % et en l'absence de mutation activatrice de l'*EGFR* et de fusion d'*ALK*, il est possible de traiter le patient en néoadjuvant avec du nivolumab en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine (AMM, test recommandé par l'ESMO et le NCCN). Il faut donc rechercher ces biomarqueurs dès la biopsie préopératoire. La recherche des statuts *EGFR* et *ALK* est réalisable par tests ciblés, mais le NGS est à privilégier, car il permet d'identifier des altérations actionnables lors de la récurrence.

2. Pour un traitement adjuvant

Si les statuts PD-L1, *EGFR* et *ALK* n'ont pas déjà été déterminés sur la biopsie préopératoire pour la prescription du traitement néoadjuvant, il faudra réaliser les recherches suivantes.

a) *EGFR*

Pour les patients de stades IB à IIIA avec une tumeur complètement réséquée, la présence d'une mutation L858R ou d'une délétion de l'exon 19 d'*EGFR* permet un traitement adjuvant avec de l'osimertinib durant trois ans (AMM ; test recommandé par l'ESMO et le NCCN) après chimiothérapie adjuvante lorsque celle-ci est indiquée⁸.

La recherche de mutations peut être réalisée indifféremment sur des biopsies préopératoires ou des pièces opératoires.

b) PD-L1 et *ALK*

La recherche du statut PD-L1 n'est pas indispensable (test recommandé par l'ESMO). En effet, une AMM a été octroyée à l'atézolizumab en adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, pour les patients avec un risque élevé de récurrence et une tumeur avec un TPS (*tumor proportion score* : pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 par rapport au nombre total de cellules tumorales viables) supérieur ou égal à 50 % dont le cancer n'est pas *EGFR+* ou *ALK+*. Cette molécule n'est pas remboursée dans cette indication.

⁷ À ce jour, il n'y a pas de remboursement ou d'accès précoces pour des immunothérapies péri-opératoires.

⁸ Les données de survie globale de l'étude princeps ADAURA: Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. Herbst RS, et al., J Clin Oncol. 2023 Apr 1;41(10):1830-1840. doi: 10.1200/JCO.22.02186. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36720083 t

11 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

La recherche du statut *ALK* devient indispensable (AMM, test recommandé par l'ESMO et le NCCN), en effet, une AMM a été octroyée à l'alectinib en traitement adjuvant (2 ans) pour les patients à haut risque de récurrence, dont la tumeur *ALK+* a été complètement réséquée⁹.

La recherche des statuts *EGFR* et *ALK* est réalisable par tests ciblés, mais le NGS est à privilégier, car il permet d'anticiper la récurrence.

Conclusions

Pour un traitement néoadjuvant :

Il faut rechercher les biomarqueurs PD-L1, *ALK* et *EGFR* dès la biopsie préopératoire.

Pour un traitement adjuvant :

Pour les patients de stades IB à III avec une tumeur complètement réséquée, une recherche des mutations activatrices fréquentes d'*EGFR* (L858R et délétions de l'exon 19) ainsi qu'une recherche du statut *ALK* est indispensable. Une recherche des statuts PD-L1 pourrait être indispensable dans le futur. Les résultats de ces analyses doivent être disponibles avant la fin de la chimiothérapie adjuvante ou 4 à 8 semaines après la chirurgie s'il n'y a pas de chimiothérapie adjuvante.

B. Au stade localement avancé, tumeurs non résécables (stade III)

1. PD-L1

Au stade localement avancé, quelle que soit l'histologie (épidermoïde ou non épidermoïde), il faut évaluer le niveau d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales (test recommandé par l'ESMO et le NCCN). En effet :

- pour les patients non opérables, dont le TPS est supérieur ou égal à 1 % et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie, le durvalumab est une option (AMM);
- pour les patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, si le TPS est inférieur à 1 % ou si ce statut est recherché, mais que le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable, le durvalumab est également une option (AAC);
- pour les patients avec un TPS supérieur ou égal à 1 % et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure, le pembrolizumab est une option (AMM).

Ces recherches doivent être faites par IHC. Les IHC doivent être réalisées selon les recommandations de la discipline anatomopathologique.

⁹ Solomon BJ, et al. ALINA: efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage *ALK+* non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO Congress 2023, LBA2

2. EGFR

La recherche des altérations de l'*EGFR* (délétion de l'exon 19 ou substitution L858R de l'exon 21) est recommandée, l'osimertinib ayant obtenu un accès précoce pré-AMM¹⁰.

De plus, la décision de traitement de consolidation par immunothérapie après chimioradiothérapie en cas d'addiction oncogénique, particulièrement en cas de mutation de l'*EGFR* est discutée, sachant que la majorité des données ne montrent pas de bénéfice avec le durvalumab. Il est recommandé de rechercher les mutations, y compris rares, d'*EGFR* (exons 18, 19, 20 et 21) chez tous les patients afin d'éviter de prescrire une immunothérapie non efficace, longue et coûteuse (test recommandé par l'ESMO et le NCCN).

Les résultats de ces analyses doivent être disponibles avant la fin de la chimiothérapie adjuvante.

Conclusion

Au stade localement avancé non résecable de CBNPC, il est indispensable d'évaluer le niveau d'expression de PD-L1 (cancers épidermoïdes et non épidermoïdes) au sein de la tumeur et il est recommandé de rechercher les mutations d'*EGFR* (exons 18 à 21).

Les résultats de ces analyses doivent être disponibles avant la fin de la chimiothérapie adjuvante.

C. Au stade métastatique (stade IV)

Au stade métastatique, avant de débiter la première ligne de traitement, il est nécessaire de rechercher le statut PD-L1, les mutations d'*EGFR* et les fusions d'*ALK*, *ROS1* et de *RET*.

Afin de mettre en place le traitement dans un délai raisonnable, compte tenu de l'agressivité de certains CBNPC métastatiques, la recherche de ces biomarqueurs doit être faite rapidement. Le délai idéal recommandé à partir du diagnostic d'anatomopathologie est de 7 jours calendaires, avec un maximum de 14 jours. En cas d'urgence, l'identification des principales altérations addictives (mutation L858R et délétion de l'exon 19) doit pouvoir être réalisée dans un circuit très rapide.

De plus, la quantité de tissu tumoral disponible pouvant être limitée, il faut privilégier une gestion économe du tissu tumoral pour pouvoir faire tous les examens immunohistochimiques et de biologie moléculaire requis. Des tests ciblés de biologie moléculaire rapides ne recherchant qu'un nombre limité d'altérations existent, mais en cas de résultat négatif, ils doivent être complétés par un NGS pour identifier d'éventuelles anomalies non recherchées.

¹⁰ Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. Planchard D, et al.; FLAURA2 Investigators. N Engl J Med. 2023 Nov 23;389(21):1935-1948. doi: 10.1056/NEJMoa2306434. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37937763.

Une stratégie en deux temps (test rapide puis NGS) induit le risque d'allonger le délai global de rendu du résultat et de consommer davantage de matériel tumoral.

En prenant en compte ces arguments, il est recommandé, si l'organisation locale permet un résultat dans les délais, de rechercher directement les altérations d'*EGFR*, *ALK*, *ROS1* et *RET* par NGS. Toutefois une stratégie rapide doit être accessible en cas d'urgence.

1. PD-L1

Le statut PD-L1 est à évaluer par IHC (test recommandé par l'ESMO, le NCCN et le NICE). Les IHC doivent être réalisées selon les recommandations de la discipline anatomopathologique. Cette recherche doit être faite pour tous les types histologiques (épidermoïdes et non épidermoïdes).

Pour les patients dont le TPS est supérieur ou égal à 50 %, et en cas d'absence de mutation d'*EGFR* et de fusion impliquant le gène *ALK*, un traitement par pembrolizumab, atezolizumab ou cemiplimab (non remboursé) est possible en monothérapie (AMM).

Le pembrolizumab est également accessible aux patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS supérieur ou égal à 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure (AMM).

2. EGFR

La recherche de variants du gène *EGFR* permet d'envisager des traitements par ITK anti-EGFR en première ligne en monothérapie pour les patients atteints de CBNPC avec mutations activatrices de l'*EGFR* (test recommandé par l'ESMO, le NCCN, CAP et NICE). La prescription d'osimertinib est également possible en cas de mutations activatrices de l'*EGFR* ou de mutation T790M de l'*EGFR* (AMMs). La prescription d'amivantamab est possible en association, en cas d'insertion de l'exon 20 d'*EGFR* (en association au carboplatine et au pémétréxed – AMM, AAP en première ligne) ou en cas de délétion dans l'exon 19 ou de substitution L858R dans l'exon 21 (en association avec carboplatine et pémétréxed – AMM, AAP en deuxième ligne)¹¹.

Afin d'optimiser les délais, en cas de CBNPC métastatique de type non épidermoïde, l'organisation du circuit local entre les cliniciens et les services d'anatomopathologie doit permettre la prescription réflexe de ce biomarqueur, dès le diagnostic.

En cas d'identification d'une mutation addictive de l'*EGFR*, il n'est pas utile de rechercher d'autres altérations addictives avant le traitement de première ligne, car ces anomalies sont très majoritairement mutuellement exclusives.

¹¹ L'amivantamab a également une AMM en association au lazertinib, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec délétion de l'exon 19 ou substitution L858R de l'exon 21 d'*EGFR*. Il n'y a pas de prise en charge ou d'accès précoce en France.

14 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

3. ALK, ROS1 et RET

La recherche de fusions impliquant *ALK*, *ROS1* (tests recommandés par L'ESMO, le NCCN, CAP et NICE) et *RET* (tests recommandés par l'ESMO, le NCCN) doit être réalisée.

La présence d'une fusion impliquant *ROS1* permet la prescription de crizotinib pour les patients adultes ayant un CBNPC avancé (AMM) (remboursement en France à partir de la deuxième ligne de traitement).

La présence d'une fusion impliquant *RET* permet un traitement par selpercatinib en première et deuxième ligne de traitement (AMM, remboursement). Le pralsetinib a également une AMM, mais pas encore de remboursement en France.

Les fusions d'*ALK* et *ROS1* peuvent être recherchées en première intention par IHC ou directement par RNAseq, si le délai de rendu des résultats le permet. L'IHC *ALK* avec une intensité de marquage 1+ ou 2+ doit être confirmée par technique moléculaire (RNAseq, FISH ou autre). L'IHC *ROS1* positive, quelle que soit l'intensité du marquage (1+, 2+ ou 3+) doit être confirmée par technique moléculaire. La recherche de fusions de *RET* doit être réalisée par technique moléculaire (RNAseq, RT-PCR ou FISH); l'IHC n'étant pas cliniquement validée.

4. Tests multiplexés

Si un panel NGS n'a pas été réalisé en première intention et pour le traitement de deuxième ligne, **il est indispensable de compléter la recherche rapide de mutations d'*EGFR* par une analyse multiplexée** de type NGS, analysant de manière exhaustive les mutations (dont les insertions de l'exon 20) et les fusions. Cette recherche peut être faite en un ou deux panels ADN et/ou ARN, et de façon concomitante ou séquentielle si le délai global de rendu des résultats est respecté (si l'analyse NGS est réalisée sur ADN et qu'il n'est trouvé aucune anomalie addictive ciblable, la recherche de fusions pourra être faite par NGS sur ARN).

Pour que le traitement du patient puisse démarrer dans les meilleurs délais, le délai de rendu du test NGS (ADN et/ou ARN) ne doit pas dépasser les 3 semaines calendaires.

En cas d'identification de mutation oncogénique addictive, il n'est pas utile de rechercher d'autres altérations addictives avant le traitement de première ligne, car ces anomalies sont très majoritairement mutuellement exclusives.

Le ou les panels utilisés doivent rechercher au minimum les altérations décrites ci-après.

Mutations d'*EGFR* (AMM, test recommandé par l'ESMO, le NCCN, le CAP et le NICE, ESCAT : IA) : il faut tester les exons 18 à 21 codant le domaine tyrosine kinase. L'identification de mutations activatrices de l'*EGFR* sur les exons 18, 19 et 21 permet de prescrire des ITK anti-*EGFR* dans le cadre des AMM. Pour les insertions de l'exon 20, l'association amivantamab-

chimiothérapie a obtenu une AMM et une AAP post AMM pour les patients non opérables (essai de phase III PAPHILLON¹²).

Mutations de *BRAF* (AMM, test recommandé par ESMO et NCCN, ESCAT : IB) : l'identification d'une mutation V600 de *BRAF* permet un traitement par l'association tramétinib plus dabrafénib ou par l'association encorafénib et binimétinib (remboursés en deuxième ligne après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie).

Mutations de *KRAS* (exons 2, 3, 4) (AMM, test recommandé par le NCCN, ESCAT : IB) : les mutations *KRAS* sont des biomarqueurs de mauvais pronostic. L'identification de variants *KRAS* (notamment G12C) dans l'exon 2 permet d'envisager d'inclure le patient dans des essais cliniques.

Mutations d' *ErbB2/HER2* (AMM, test recommandé par le NCCN, ESCAT : IIB) : les mutations dans l'exon 20 de *ErbB2/HER2* permettent d'envisager de prescrire du trastuzumab deruxtecán¹³ (mais non remboursé : avis de la commission de la transparence de la HAS en date du 26 juin 2024) ou d'inclure les patients dans des essais cliniques.

Saut de l'exon 14 de *MET* (test recommandé par le NCCN, ESCAT : IB) : en cas de saut de l'exon 14 de *MET*, un traitement est possible par crizotinib dans le cadre d'une AAC. À la date de la rédaction du document, le capmatinib et le tepotinib ont obtenu une AMM, mais ne sont pas disponibles.

Fusions impliquant *ALK* (AMM, test recommandé par l'ESMO, le NCCN, le CAP et le NICE, ESCAT : IA) : pour un CBNPC avancé avec une fusion impliquant *ALK*, il est possible de prescrire des ITK anti-*ALK* (voir le paragraphe précédent).

Fusions impliquant *ROS1* (AMM, test recommandé par l'ESMO, le NCCN, le CAP et le NICE, ESCAT : IB) : pour un CBNPC avancé avec une fusion impliquant *ROS1*, il est possible de prescrire des ITK anti-*ROS1* (cf. paragraphe précédent). L'EMA a validé la demande d'AMM du repotrectinib¹⁴ début janvier 2024 (AMM,) pour les CBNPC avancés ou métastatiques *ROS1* réarrangés, après un traitement par crizotinib, mais il n'est pas remboursé.

Fusions impliquant *RET* (AMM, test recommandé par le NCCN, ESCAT : IC) : pour un CBNPC avancé avec une fusion impliquant *RET*, il est possible de prescrire des ITK anti-*RET* (selpercatinib, cf. paragraphe précédent).

Fusions impliquant *NTRK1/2/3* (AMM, test recommandé par l'ESMO et le NCCN, ESCAT : IC) : une fusion d'un des gènes *NTRK1/2/3* permet la prescription du larotrectinib avec une AMM

¹² Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions N Engl J Med. 2023 Nov 30;389(22):2039-2051. doi: 10.1056/NEJMoa2306441. PMID: 37870976 Epub 2023 Oct 21. Caicun Zhou , PAPHILLON Investigators et al.

¹³ Trastuzumab Deruxtecán in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. Goto K, et al. J Clin Oncol. 2023 Nov 1;41(31):4852-4863. doi: 10.1200/JCO.23.01361. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37694347 Free PMC article. Clinical Trial.

¹⁴ N Engl J Med. 2024 Jan 11;390(2):118-131. doi: 10.1056/NEJMoa2302299. PMID: 38197815 Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Alexander Drilon; TRIDENT-1 Investigators et al.

16 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

pour les tumeurs réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, mais ce traitement n'est pas remboursé pour le CBNPC en France. Le repotrectinib a obtenu une AMM (AMM) pour les tumeurs solides non résecables métastatiques ou localement avancées avec une fusion impliquant *NTRK1/2/3*, en deuxième ligne de traitement, mais il n'est pas remboursé.

Surexpression de c-MET (IHC) ou amplification de *MET* (ESCAT : IIB, AURA) : permet la prescription de telisotuzumab vedotin (AAC) pour les patients avec un CBNPC non squameux avancé/métastatique en situation d'impasse thérapeutique après 2 lignes de traitement, en l'absence de mutation d'*EGFR*.

La recherche de certains biomarqueurs émergents peut être discutée suivant les cas.

Fusions impliquant *NRG1* (ESCAT : IIIB) : des anticorps bispécifiques et des anticorps conjugués sont en développement clinique.

Amplification de *ErbB2/HER2* (ESCAT : IIB, AURA) : les patients porteurs de tumeurs avec amplifications importantes peuvent tirer bénéfice de l'inclusion dans des essais cliniques.

Mutations de *TP53*, *STK11* et *KEAP1* (AURA) : il n'y a actuellement pas assez de données pour recommander cette recherche de façon systématique. Cependant, le statut mutationnel de ces gènes permettrait de distinguer deux sous-types de carcinomes neuroendocrines à grandes cellules dont le traitement de première ligne est différent¹⁵ (les « adénocarcinome-like » : *STK11* muté, *KRAS* muté et/ou *KEAP1* muté à qui l'on proposera plutôt une chimiothérapie de type adénocarcinome ; et les « petites cellules-like » : *TP53* muté, RB1 perdu (en IHC), *KRAS* sauvage, *STK11* sauvage à qui l'on proposera plutôt une chimiothérapie de type petites cellules (VP16 + sel de platine). Le sujet devra faire l'objet d'une veille bibliographique.

¹⁵ Karlsson A. et al, Oncotarget 2015 doi: 10.18632/oncotarget.4314. ; Rekhtman n. et al, Clin Cancer Res 2016 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2946. ; Miyoshi T. et al, Clin Cancer Res 2017 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0355 ; George J. et al, Nat Commun 2018 doi: 10.1038/s41467-018-03099-x ; Simbolo M. et al, J Thorac Oncol 2019 doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.003

17 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Résumé des anomalies à rechercher et techniques à privilégier.

	Anomalies recherchées	Technique
Altérations à rechercher	Mutation d' <i>EGFR</i> (exons 18 à 21) Mutations de <i>BRAF</i> Mutations de <i>KRAS</i> Mutations d' <i>ErbB2/HER2</i> Amplification de <i>MET</i> Mutations conférant un saut de l'exon 14 de <i>MET</i>	NGS ADN
	Fusions impliquant <i>ALK</i> Fusions impliquant <i>ROS1</i> Fusions impliquant <i>RET</i> Saut de l'exon 14 de <i>MET</i> Fusions impliquant <i>NTRK1/2</i> Fusions impliquant <i>NRG1</i>	NGS ARN
Altérations émergentes à discuter	Amplification de <i>ErbB2/HER2</i>	NGS ADN
	Mutations de <i>TP53</i> , <i>STK11</i> et <i>KEAP1</i>	
	Fusions de <i>NRG1</i>	NGS ARN

Début 2024, il n'est pas recommandé de déterminer la **charge mutationnelle** pour les patients atteints de CBNPC. Elle semble avoir une valeur prédictive et pronostique, mais sa connaissance ne changera pas le traitement du patient et la technique pour la mesurer ne fait pas encore consensus.

Si la biopsie n'est pas possible, si le contenu en cellules tumorales est faible, et lorsque l'analyse moléculaire est revenue non contributive ou encore en situation d'urgence thérapeutique, une recherche d'anomalies moléculaires sur biopsie liquide doit être réalisée.

5. Suivi

Aucun biomarqueur n'est recommandé durant le suivi des patients métastatiques, hors progression tumorale.

D. En rechute/réfractaire

1. Progression après une thérapie ciblée

En cas de progression de la maladie sous ITK, il faut rechercher les anomalies de résistance aux ITK pour pouvoir prescrire d'autres ITK de génération ultérieure ou des associations d'ITK. En fonction du médicament pour lequel il y a une résistance, il peut s'agir de rechercher notamment des mutations d'*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *KRAS*, *BRAF*, *ErbB2*, des fusions de *RET*, des amplifications de *MET* (en particulier en cas de mutation d'*EGFR*) et *ErbB2*, car elles peuvent être impliquées dans les mécanismes de résistance (*EGFR* : tests recommandés par NCCN,

ESMO Precision Medicine Working Group, ESMO ; panel génomique large recommandé par NCCN).

Ces anomalies moléculaires sont à rechercher par NGS (ADN et/ou ARN), sur un prélèvement tissulaire de lésion en progression. Ce nouveau prélèvement permettra en outre de mettre en évidence une éventuelle transformation histologique, qui fait partie des mécanismes de résistance identifiés. Dans les cas où une biopsie n'est pas possible, la recherche peut être réalisée sur biopsie liquide.

La réalisation d'analyses multigéniques par grands panels NGS ou pangénomiques par séquençage complet du génome pour rechercher des altérations émergentes peut être discutée en RCP et/ou staff moléculaire, suivant l'organisation locale.

Remarque : début 2024 l'accès au séquençage du génome complet par le Plan France Médecine Génomique 2025¹⁶ (plateformes SeqOIA¹⁷ et AURAGEN¹⁸) est disponible pour les patients avec un cancer avancé en échec thérapeutique de première ligne¹⁹, mais les critères suivants s'appliquent :

- un patient avec un cancer avancé et avec matériel disponible (biopsie récente ou matériel congelé disponible dans un premier temps);
- une espérance de vie d'au moins 6 mois (2 mois de délai entre la réunion de concertation pluridisciplinaire d'amont FMG2025 et la réunion de concertation pluridisciplinaire FMG2025 d'aval);
- un patient en échec thérapeutique du traitement de première ligne ou des lignes de traitements suivantes ;
- et avec un résultat de panel NGS recommandé dans le type tumoral n'ayant montré aucune altération ciblable ou absence de recommandation pour un panel NGS.

2. À partir de la 2^e ligne de traitement

Pour les CBNPC non épidermoïdes avancés/métastatiques en situation d'impasse thérapeutique après 2 lignes de traitement, avec une amplification de *MET* ou une surexpression de c-MET et en l'absence de mutation d'*EGFR*, un traitement par telisotuzumab vedotin est disponible grâce à une AAC.

Il faut donc rechercher la surexpression de c-MET par IHC et l'amplification de *MET* à partir de la 2^e ligne de traitement, si cela n'a pas été fait auparavant.

¹⁶ <https://pfmtg2025.aviesan.fr/>

¹⁷ <https://laboratoire-seqoia.fr/>

¹⁸ <https://www.auragen.fr/>

¹⁹ <https://pfmtg2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place/cancers-avances-en-echec-therapeutique/>

19 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Conclusions

Au stade métastatique, avant la première ligne de traitement, il est indispensable de rechercher le statut PD-L1 (y compris pour les CBNPC épidermoïdes), les mutations d'*EGFR* et les fusions d'*ALK*, *ROS1* et *RET*.

Délais et gestion du tissu tumoral :

- le délai de rendu des résultats idéal recommandé est de 7 jours à partir du diagnostic anatomopathologique, avec un maximum de 14 jours;
 - en cas d'urgence, l'identification des principales mutations addictives (mutation L858R et délétions de l'exon 19) doit pouvoir être réalisée dans un circuit très rapide;
 - en cas de CBNPC non épidermoïde, l'organisation du circuit local entre les cliniciens et les services d'anatomopathologie doit permettre la prescription réflexe de ces biomarqueurs, dès le diagnostic;
 - une gestion économe du tissu tumoral doit être privilégiée, afin de pouvoir faire tous les examens immunohistochimiques et de biologie moléculaire requis.
-

Techniques à utiliser :

La recherche du statut PD-L1 (TPS) doit être faite par IHC.

Il est recommandé, si l'organisation locale permet un résultat dans les délais, de rechercher directement les altérations par NGS.

Les panels NGS utilisés doivent permettre de rechercher, au minimum :

- les mutations dans les gènes suivants :
 - *EGFR* : recherche des altérations dans les exons 18 à 21 (dont les insertions de l'exon 20),
 - *KRAS* : recherche de mutations dans l'exon 2 (en particulier la mutation G12C),
 - *BRAF* : recherche d'une mutation V600 de *BRAF*,
 - *ErbB2 /HER2* : recherche de mutations dans l'exon 20,
 - *MET* : recherche d'altérations entraînant un saut de l'exon 14;
- les fusions impliquant les gènes suivants : *ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK1/2/3*;
- l'amplification de *MET*.

Le délai de rendu du résultat de ces tests multiplexés ne doit pas excéder 3 semaines calendaires. La recherche peut être faite en un ou deux panels de façon parallèle ou séquentielle.

La recherche des mutations d'*EGFR* doit être faite de préférence par NGS, mais en cas d'urgence et s'il est impossible de respecter les délais impartis, un test ciblé rapide peut être

réalisé. En cas de résultat négatif, il devra être complété par un NGS pour identifier toutes les mutations d'*EGFR*.

La recherche des fusions d'*ALK* peut se faire par IHC, FISH ou RNAseq. L'IHC *ALK* avec une intensité de marquage 1+ ou 2+ doit être confirmée par technique moléculaire (RNAseq, FISH ou autre).

La recherche des fusions de *ROS1* peut se faire par IHC en première intention, mais un résultat positif doit être confirmé par FISH ou RNAseq

La recherche des fusions de *RET* doit être faite par technique moléculaire (RT-PCR, RNAseq ou FISH).

Si un panel NGS n'a pas été réalisé en première intention et en prévision du traitement de deuxième ligne, il est indispensable de compléter le test rapide par une analyse multiplexée de type NGS recherchant les mutations et les fusions.

En cas de progression

- Après une thérapie ciblée :

En cas de progression de la maladie, il est recommandé de rechercher les mécanismes de résistance moléculaire (NGS ADN et/ou ARN).

Ces tests doivent être réalisés sur un prélèvement de lésion en progression. Dans les cas où une biopsie est impossible, la recherche peut être réalisée sur biopsie liquide.

La recherche d'autres altérations moléculaires émergentes par larges panels de gènes ou séquençage dans le cadre du plan France Médecine Génomique peut être discutée en RCP et/ou staff moléculaire, suivant l'organisation locale / nationale.

- À partir de la deuxième ligne de traitement :

Pour les CBNPC non épidermoïdes avancés/métastatiques en l'absence de mutation *EGFR*, il faut rechercher la surexpression de c-MET par IHC et l'amplification de *MET* si cela n'a pas été fait auparavant.

ÉLABORATION

A. Méthodologie

Données considérées pour la définition des indications :

Ces travaux sont un avis d'experts basé sur les recommandations internationales existantes, l'octroi des AMM, AAP et AAC, ainsi que sur les essais cliniques ouverts en France.

Ils se sont appuyés sur :

- les recommandations de pratique clinique publiées le plus récemment par les grands émetteurs internationaux : ESMO, NCCN, NICE et ASCO (analyse en Annexe 1) :
 - Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up – Ann Oncol (2023) volume 34, April 2023, pp358-376,
 - Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up – Ann Oncol (2023) volume 34, April 2023, pp339-357,
 - Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, published in 2025 – Ann Oncol 2025 august 28 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.08.003>,
 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Version 8.2025 —August 11th, 2023,
 - Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group – Ann Oncol 2024 May: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(24\)00111-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)00111-X/fulltext) doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.005,
 - NICE guideline [NG122] Lung cancer : diagnosis and management Published date: March 2019,
 - Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Nasser Hanna et al. Journal of Clinical Oncology 2017 35:30, 3484-3515 (<https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.74.6065>);
- les recommandations du College of American Pathologists (CAP) concernant les tests moléculaires devant être effectués pour les patients atteints de CBNPC : Kalemkerian GP et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. 2018 ;
- les recommandations nationales ou guides régionaux suivants ont également été consultés :

- Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique 16e édition mise à jour 2022,
- Cancer bronchique non à petites cellules – Référentiels Grand Est, Bourgogne-Franche-Comté, Île-de-France (mise à jour 2021),
- Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP, INCa, mars 2015;
- l’octroi de nouvelles AMM, AAP, AAC (liste des autorisations guidées par un biomarqueur en Annexe 2 et libellé des AMM en Annexe 3);
- l’analyse des essais cliniques ouverts en France évaluant des traitements de précision contre de nouvelles cibles thérapeutiques, et notamment les essais précoces ouverts dans les centres labellisés de phase précoce (CLIP²) pour lesquels le statut d’un biomarqueur constitue un critère d’inclusion (disponible au travers de l’enquête trimestrielle menée par l’INCa²⁰) (voir l’Annexe 4);
- l’analyse critique des données scientifiques publiées postérieurement aux recommandations de pratique clinique disponibles (voir l’Annexe 5);
- ainsi que sur l’avis argumenté du groupe d’experts.

Élaboration de la version de 2022

Le groupe de rédacteurs s’est réuni à quatre reprises (en novembre 2019, juillet 2020, février 2021 et en juillet 2022) pour établir la liste des biomarqueurs indispensables ou émergents dans le cadre du traitement du CBNPC et définir la stratégie de réalisation des tests moléculaires permettant un traitement optimal des patients.

Le document produit a été soumis à une relecture nationale (voir le paragraphe suivant).

Une cinquième réunion, en octobre 2022 a permis la prise en considération des retours de la relecture nationale et l’actualisation des données.

Relecture nationale en 2022

Le document élaboré par le groupe d’experts a été soumis à une relecture nationale. La relecture a eu lieu du 4 août au 18 septembre 2022.

Les professionnels du groupe de relecteurs ont effectué une cotation de chaque conclusion (questionnaire en ligne SPHINX, préparé par l’INCa). Les questions suivantes étaient posées :

- Êtes-vous concernés par la recommandation ? Réponse : OUI/NON
- Êtes-vous d’accord avec la recommandation ? Réponse sur une échelle de 1 à 9 (1 étant « pas du tout d’accord » et 9 « tout à fait d’accord »)
- Trouvez-vous la recommandation applicable ? Réponse : OUI/NON
- Le questionnaire se terminait par une question sur l’utilité du document et sur sa clarté Réponse sur une échelle de 1 à 9 (1 étant « pas du tout d’accord » et 9 « tout à fait d’accord »)

²⁰ <https://www.e-cancer.fr/Media/Files/BTI/Liste-essais-cliniques-CLIP2-screening-moleculaire>

Les relecteurs ont tous répondu à toutes les questions. Les réponses des relecteurs sont résumées dans le tableau ci-après.

	Accord avec la recommandation	
	Moyenne	% de réponses ≥7
Stade précoce		
Recherche du statut <i>EGFR</i> (<i>L858R</i> et <i>del19</i>)	8,57	94,1
Stade localement avancé		
Recherche PD-L1 et <i>EGFR</i> (exons 18 à 21)	8,35	94,1
Stade métastatique		
Recherche statut PD-L1	8,9	100
Recherche <i>EGFR</i>	8,88	98
Délai de rendu <i>EGFR</i>	7,28	72
Prescription réflexe <i>EGFR</i> pour CBNPC non épidermoïde	8,51	94,1
Recherche <i>ALK</i> et <i>ROS1</i>	8,67	98
Panel NGS ADN et/ou ARN	8,82	98
Choix des mutations à rechercher	8,66	100
Choix des fusions à rechercher	8,6	96
Délai de rendu des panels	7,84	84
Progression après thérapie ciblée		
Recherche des anomalies de résistance par NGS	8,8	100
Recherche d'autres anomalies émergentes peut être discutée en RCP	8,37	91,8
Recherche possible sur biopsie liquide	8,43	92,2
Qualité du document		
Arbre décisionnel clair	7,41	75,5
Arbre décisionnel complet	7,47	73,5
Document utile	8,47	96,1
Document clair	7,73	82,4

Actualisation 2024

Les annexes ont été mises à jour en décembre 2023 (tableaux des AMM, AAC et AAP, et bilan des recommandations internationales). Une réunion avec le groupe de rédacteurs a eu lieu en visioconférence en janvier 2024 afin de décider des suites à mener. Comme certaines conclusions étaient à modifier, les membres du groupe de rédacteurs ont mis à jour leur DPI. Les nouvelles avancées du domaine ont été discutées et les recommandations mises à jour. Des échanges de mails en suivant jusqu'en août 2024 ont permis de valider les différentes modifications proposées. Les modifications du texte sont listées à la fin de l'introduction. Ces modifications étant mineures, il n'y a pas eu lieu de refaire une relecture nationale.

Actualisation 2025-2026

Les annexes ont été mises à jour en novembre 2025 (tableaux des AMM, AAC et AAP, et bilan des recommandations internationales). Une réunion avec le groupe de rédacteurs a eu lieu en visioconférence en décembre 2025 afin de décider des suites à mener. Comme certaines conclusions étaient à modifier, les membres du groupe de rédacteurs ont mis à jour leur DPI.

24 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Les nouvelles avancées du domaine ont été discutées et les recommandations mises à jour. Des échanges de mails en suivant jusqu'en janvier 2026 ont permis de valider les différentes modifications proposées. Les modifications du texte sont listées à la fin de l'introduction. Ces modifications étant mineures, il n'y a pas eu lieu de refaire une relecture nationale.

B. Les participants

Groupe d'experts constituant le groupe des rédacteurs

Les membres du groupe sont des professionnels concernés dans leur pratique par la problématique et souhaitant contribuer à cette expertise. Les responsables des plateformes de génétique moléculaire des cancers, la Société de pneumologie de langue française, l'IFCT et la Société française d'oncologie médicale ont été sollicités pour proposer des experts.

Le groupe des experts est composé d'anatomopathologistes, de biologistes moléculaires et d'oncologues spécialistes des cancers bronchiques.

Biologistes moléculaires et pathologistes

Pr Michèle BEAU-FALLER*, CHRU de Strasbourg

Pr Marie BREVET, CHU de Lyon

Dr Anne CAYRE*, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Dr Véronique DALSTEIN*, CHU de Reims

Pr Marc DENIS*, CHU de Nantes

Pr Lucie KARAYAN-TAPON*, CHU de Poitiers

Dr Jacqueline LEHMANN-CHE*, APHP Saint-Louis, Paris

Pr Antoinette LEMOINE*, APHP Paul-Brousse, Villejuif

Dr Alexandra LESPAGNOL*, CHU de Rennes

Dr Audrey MANSUET-LUPO*, APHP Cochin, Paris

Dr Anne MC LEER*, CHU de Grenoble

Pr Alain MOREL, ICO Paul Papin, Angers

Pr Jean-Christophe SABOURIN*, CHU de Rouen

Cliniciens

Pr Nicolas GIRARD*, Institut Curie, Paris

Pr Marie WISLEZ*, APHP Cochin, Paris

Pr Gérard ZALCMAN*, APHP Bichat, Paris

*** Expert ayant participé à l'actualisation 2025-2026**

Chaque expert a participé *intuitu personae* et ne représentait pas son organisme d'appartenance.

L'Institut a sélectionné les experts en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs *curriculum vitae*, de leurs productions scientifiques, de leurs déclarations d'intérêts (DPI) et, le cas échéant, des informations les concernant disponibles dans la base Transparence - Santé²¹.

Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 9 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC²².

Au regard des points traités dans l'expertise, pour chaque membre du groupe de travail, préalablement à leur nomination et tout au long des travaux, l'Institut a considéré que les liens d'intérêts déclarés et les informations de la base Transparence – Santé ne faisaient pas obstacle à sa participation aux travaux de la présente expertise.

Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site unique DPI-SANTE²³.

Groupe des relecteurs en 2022

Les membres du groupe sont des professionnels concernés dans leur pratique par la problématique et souhaitant contribuer à cette expertise. Les responsables des plateformes de génétique moléculaire des cancers, la Société française de pathologie, le Groupement francophone de cytogénomique oncologique, la Société de pneumologie de langue française, l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique et la Société française d'oncologie médicale ont été sollicités pour proposer des membres.

Le groupe de relecteurs est composé de 51 praticiens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires, pneumologues et oncologues spécialistes des cancers bronchiques.

Liste des relecteurs

Dr ANCEL Julien, pneumologue, CHU Reims

Dr AUDIGIER VALETTE Clarisse, pneumo-oncologue, CHITS Sainte Musse, Toulon

Dr AUGER Nathalie, cytogénétique, Gustave Roussy, Villejuif

Dr BELMONT Laure, pneumologue, Centre Hospitalier Victor Dupouy, Argenteuil

Pr BENNOUNA Jaafar, oncologue médical, Hôpital Foch, Suresnes

Pr CADRANEL Jacques, pneumologie, compétence cancérologie, AP-HP, Hôpital Tenon, Paris

Pr CHENARD Marie-Pierre, anatomie pathologique, Hôpital de Hautepierre, CHU de Strasbourg

Pr CLAVEL CRAVOISIER Christine, pathologie, génétique, CHU de REIMS

Pr COPIN Marie-Christine, anatomie pathologique, CHU d'Angers

Dr CORRE Romain, pneumo-oncologue, Centre Hospitalier de Cornouaille, Quimper

Pr CORTOT Alexis, pneumologue, CHU de Lille

Pr COURAUD Sébastien, pneumologue, Hospices civils de Lyon - Hôpital Lyon Sud

Dr DE FRAIPONT Florence, biochimie, CHU Grenoble Alpes

Dr DEWOLF Maxime, pneumologue, CHU de Reims

²¹ La base de données publique Transparence - Santé rend accessible les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé :

<https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/>

²² <https://www.cancer.fr/l-institut-national-du-cancer/s-engager-a-nos-cotes/filiere-intelligence-artificielle-et-cancers>

²³ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil>

26 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :

indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Dr DREMAUX Julien, génétique somatique, CHU d'Amiens
Dr DURLACH Anne, pathologie, CHU de Reims
Pr DURUISSEAU Michael, pneumologue/oncologue, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon
Dr ESCANDE Fabienne, biochimie et biologie moléculaire, CHU Lille
Pr FOREST Fabien, anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Saint-Étienne - Hôpital Nord
Pr GALIBERT Marie-Dominique, génétique moléculaire et génomique, CHU de Rennes
Pr GIROUX LEPRIEUR Etienne, pneumologie, AP-HP, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt
Dr GOUNANT Valérie, pneumologie, Hôpital Bichat, Paris
Dr GUERIN Eric, biologie moléculaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Pr HOFMAN Paul, pathologiste, CHU de Nice
Dr LACROIX Ludovic, biologie médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Pr LANTUEJOL Sylvie, thoracique, Centre Léon Bérard, Lyon
Pr LEROY Karen, cancérologie biologique, AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
Dr LINDNER Véronique, anatomopathologiste, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Mme, MAGNIN Sandrine, oncobiologie, CHU de Besançon
Pr MASCAUX Céline, oncologie thoracique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg
Dr MASSIANI Marie-Ange, oncologue thoracique, Institut Curie, Saint-Cloud
Pr MAZIERES Julien, pneumologue, CHU de Toulouse
Dr MELAABI Samia, génétique tumorale, Institut Curie, Paris
Dr MIRANDA Liliane, anatomopathologie, CERBAPATH, Paris
Pr OUAFIK L'Houssine, biologie, APHM, Marseille
Pr OUDART Jean-Baptiste, biochimie - biologie moléculaire, CHU de Reims
Dr PEROL Maurice, pneumologie, Centre Léon Bérard, Lyon
Dr PITON Nicolas, anatomie et cytologie pathologique, CHU de Rouen
Dr PLANCHARD David, oncologie thoracique, Gustave Roussy, Villejuif
Dr PONS -TOSTIVINT Elvire, oncologie médicale, CHU de Nantes
Dr POTE Nicolas, anatomopathologiste, Hôpital Bichat, Paris
Pr PRETET Jean-Luc, biologie cellulaire, UBFC - CHU de Besançon
Dr PUJALS Anaïs, oncologie moléculaire, CHU Henri Mondor, Créteil
Dr RAIMBOURG Judith, oncologie médicale, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain
Pr SCHICHMANOFF Olivier, oncogénétique somatique, AP-HP, CHU Paris-Seine-Saint-Denis
Dr SELMANI Zohair, biologie médicale, CHU de Besançon
Dr TALLET Anne, génétique moléculaire somatique, CHRU de Tours
Dr TAVERNIER Jean-Yves, pneumologue, centre hospitalier de DOUAI
Dr WATKIN Emmanuel, anatomie et cytologie pathologique, Cabinet CYPATH, Villeurbanne
2 relecteurs n'ont pas souhaité être cités.

Coordination Institut national du cancer

Aurélié KROL, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

Sophie LE RICOUSSE, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

27 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

ANNEXES

Annexe 1. Biomarqueurs figurant dans les recommandations internationales de pratique clinique pour le CBNPC (20 octobre 2025)

Indication	Biomarqueurs indispensables	Recommandations
CBNPC aux stades précoces	Mutations <i>EGFRs</i> (ESMO : stage II (tumeur ≥4 cm)-IIIA resectable non-squamous NSCLC and when patients are being considered for neoadjuvant ChT—ICI NCCN : IB-IIIC for TKI)	NCCN 2025
		ESMO 2025
	Fusion impliquant <i>ALK</i> (ESMO : stage IB (tumeur >3 cm or other high-risk features), II or III (resectable or unresectable) and when patients are being considered for neoadjuvant ChT—ICI NCCN : IB-IIIB)	NCCN 2025
		ESMO 2025
	Expression de PD-L1 (stades II-III being considered for pre- or perioperative ChT—ICI and stage II-III NSCLC cases if preoperative ChT—ICI was not administered)	ESMO 2025
CBNPC au stade métastatique	Mutation <i>EGFR</i>	ESMO 2023
		NCCN 2025
		CAP 2018
		NICE 2019
	Fusion impliquant <i>ALK</i>	ESMO 2023
		NCCN 2025
		CAP 2018
		NICE 2019
	Fusions impliquant <i>ROS1</i>	ESMO 2023
		NCCN 2025
		CAP 2018
		NICE 2019
	Mutation <i>BRAF</i> V600	ESMO 2023
		NCCN 2025
Mutation <i>KRAS</i> G12C	NCCN 2025	
	ESMO 2023	
Expression PD-L1	ESMO 2023	
	NCCN 2025	
	NICE 2019	
Fusion impliquant <i>NTRK1/2/3</i>	ESMO 2023	
	NCCN 2025	
Fusion impliquant <i>RET</i>	NCCN 2025	
	ESMO 2023	
Mutation <i>MET</i> ex 14 skip	NCCN 2025	
	ESMO 2023	
Amplification de <i>MET</i> / surexpression de c-MET	ESMO 2023	
Mutation <i>ErbB2 (HER2)</i>	ESMO 2023	
	NCCN 2025	

CBNPC après progression d'un traitement par thérapie ciblée	Mutation <i>EGFR</i> T790 M (NCCN : patients traités par TKI)	ESMO 2023
		NCCN 2025
		CAP 2018
		NICE 2019
	Amplification de <i>MET</i> Amplification <i>ErbB2</i> (<i>HER2</i>) (patients traités par TKI)	NCCN 2025
	Panel génomique large	NCCN 2025

Indication	Biomarqueurs optionnels	Recommandations
CBNPC au stade métastatique	Amplification de <i>MET</i> de haut niveau	NCCN 2025
	Altérations de <i>FGFR</i>	NCCN 2025

29 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Annexe 2. AMM, AAC et AAP des molécules pour lesquelles la prescription est guidée par le statut d'un biomarqueur

(à jour le 30 octobre 2025, attention, les autorisations évoluent très rapidement)

Biomarqueurs	Molécules	Types d'autorisation	Accès en France pour le CBNPC ¹
Expression PD-L1	atézolizumab, pembrolizumab, cemiplimab, durvalumab ² , nivolumab, tislelizumab	AMM, (durvalumab : AAC)	Oui, sauf-le tislelizumab
Mutation activatrice d' <i>EGFR</i>	erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib	AMM	Oui
	dacomitinib	AMM	Non
	ramucirumab ³	AMM	Non
	osimertinib	AAP pré-AMM	Oui
Mutation d' <i>EGFR</i> exon 19 ou 21 (subst L858R)	amivantamab	AMM, AAP	Oui
Mutation d' <i>EGFR</i> exon 20	Mobocertinib ⁴ , poziotinib	AAC arrêtées	Non
	amivantamab	AMM, AAP	Oui
Fusion impliquant <i>ALK</i>	crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib	AMM	Oui
	Neladalkib	AAC	Uniquement les centres ayant participé à l'essai clinique ALKOVE-1
Fusion impliquant <i>ROS1</i>	crizotinib	AMM	Oui
	entrectinib	AMM	Non
	repotrectinib	AMM	Non
	zidesamtinib	AAC	Uniquement les centres ayant participé à l'essai ARROS-1
Fusion impliquant <i>NTRK1/2/3</i>	larotrectinib	AMM	Non
	repotrectinib	AMM	Non
Fusion impliquant <i>RET</i>	selpercatinib	AMM	Oui
	pralsetinib	AMM	Non
Mutation V600 de <i>BRAF</i>	association dabrafenib et trametinib	AMM	Oui

30 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

	Association encorafenib et binimetinib	AMM	Oui
Mutation G12C de <i>KRAS</i>	sotorasib	AMM	Non
	adagrasib	AMM	Non
Mutation de <i>ErbB2</i> (<i>HER2</i>)	trastuzumab déruxtécán	AMM	Non
	Zongertinib	AAC	Uniquement pour les renouvellements de traitement
Mutation entraînant un saut de l'exon 14 de <i>c-MET</i>	crizotinib	AAC	Oui
	capmatinib	AMM	Non
	tepotinib	AMM	Non
Amplification ou surexpression de <i>c-MET</i>	telisotuzumab vedotin	AAC	Oui

¹ Dans la pratique décrite par les experts, les molécules pour lesquelles un « non » est présent ne sont pas disponibles en France.

² AAC : CBNPC localement avancé non opérable chez le patient adulte dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1 % ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu).

AAP refusée (30-10-2025) pour durvalumab en association avec une chimiothérapie à base de platine en traitement néoadjuvant, suivi de durvalumab en monothérapie en traitement adjuvant chez les adultes atteints d'un CBNPC résecable, à haut risque de récurrence et sans mutations *EGFR* ni réarrangements *ALK* dont les tumeurs expriment PD-L1 à un seuil inférieur à 1 %.

³ Le ramucirumab est un anticorps monoclonal spécifique du récepteur VEGF-2, mais son AMM est conditionnée à l'existence d'une mutation activatrice d'*EGFR*.

⁴ La demande d'AMM du mobocertinib a été retirée par Takeda, l'AAC est arrêtée sauf pour les renouvellements de traitement.

31 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Annexe 3. Libellé des AMM, autorisation d'accès précoces et compassionnels des molécules pour lesquelles la prescription est guidée par le statut d'un biomarqueur dans le CBNPC (octobre 2025)

Molécules	Libellé AMM
Mutations d'EGFR	
afatinib	<p>Est indiqué en monothérapie dans les traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients adultes naïfs de ITK anti <i>EGFR</i> atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'<i>EGFR</i> ; • Patients adultes ayant un CBNPC de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine.
erlotinib	<p>Est indiqué en :</p> <ul style="list-style-type: none"> • première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'<i>EGFR</i> ; • traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutations activatrices de l'<i>EGFR</i> et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie ; • traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'<i>EGFR</i>, il est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées. <p>Lors de sa prescription, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération.</p> <p>Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'a été démontré chez les patients dont l'expression de l'<i>EGFR</i> de la tumeur (déterminée par IHC) était négative.</p>
gefitinib	<p>Est indiqué en monothérapie chez les adultes dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'<i>EGFR</i>-TK.</p>
osimertinib	<p>Est indiqué en monothérapie dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IB – IIIA avec mutations activatrices de l'<i>EGFR</i> par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) ; • le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non résécable, dont les tumeurs présentent

	<p>des délétions de l'exon 19 de l'<i>EGFR</i> ou des mutations de substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimioradiothérapie à base de platine ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'<i>EGFR</i> ; • le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation <i>EGFR</i> T790M. <p>Est indiqué en association avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé dont les tumeurs présentent des délétions de l'exon 19 de l'<i>EGFR</i> ou des mutations de substitution de l'exon 21 (L858R).
dacomitinib	Est indiqué en monothérapie pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices d' <i>EGFR</i> .
ramucirumab	Est indiqué : <ul style="list-style-type: none"> • en association avec l'erlotinib, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique avec mutations activatrices de l'<i>EGFR</i> ; • en association avec le docétaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine.
amivantamab	Est indiqué : <ul style="list-style-type: none"> • en association au lazertinib, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations de l'<i>EGFR</i> par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 ; • en association au carboplatine et au pémétréxed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations de l'<i>EGFR</i> par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'<i>EGFR</i> ; • en association au carboplatine et au pémétréxed, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC

33 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

	<p>avancé avec mutations activatrices de l'<i>EGFR</i> par insertion dans l'exon 20;</p> <ul style="list-style-type: none"> • en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'<i>EGFR</i> par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine.
durvalumab	<p>IMFINZI, en association avec une chimiothérapie à base de platine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie en traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable, à haut risque de récurrence et sans mutations de l'<i>EGFR</i> ni réarrangements <i>ALK</i>.</p>
Fusion impliquant <i>ALK</i>	
crizotinib	<p>Est indiqué en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en première ligne de traitement des patients adultes ayant un CBNPC <i>ALK</i>-positif et avancé; • dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un CBNPC <i>ALK</i>-positif et avancé.
ceritinib	<p>Est indiqué en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en première ligne de traitement du CBNPC avancé avec réarrangement du gène <i>ALK</i>-positif chez les patients adultes; • dans le traitement du CBNPC avancé avec réarrangement du gène <i>ALK</i>-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.
alectinib	<p>Traitement adjuvant du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) réséqué :</p> <p>Alecensa est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) <i>ALK</i>-positif à haut risque de récurrence.</p> <p>Traitement du CBNPC avancé :</p> <p>Est indiqué en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en première ligne de traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé avec un réarrangement du gène <i>ALK</i>-positif; • dans le traitement du CBNPC avancé <i>ALK</i>-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.
brigatinib	<p>Est indiqué en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant un réarrangement du gène <i>ALK</i> (<i>ALK</i>-positif) non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation <i>ALK</i>+; • pour le traitement des patients adultes atteints de CBNPC avancé <i>ALK</i>-positif et prétraités par crizotinib

34 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

lorlatinib	<p>Est indiqué en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC <i>ALK</i>-positif avancé non préalablement traité par un inhibiteur de l'<i>ALK</i>; • dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC <i>ALK</i>-positif avancé dont la maladie a progressé après : <ul style="list-style-type: none"> ○ alectinib ou ceritinib comme premier traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) <i>ALK</i> ou; ○ crizotinib et au moins un autre ITK <i>ALK</i>.
Fusion impliquant <i>ROS1</i>	
crizotinib	Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes ayant un CBNPC <i>ROS1</i> -positif et avancé.
entrectinib	Est indiqué en monothérapie chez les patients adultes atteints de formes avancées de CBNPC positif pour <i>ROS1</i> (<i>ROS1+</i>), non précédemment traités par des inhibiteurs de <i>ROS1</i> .
Repotrectinib	En monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire «non à petites cellules» (CBNPC) <i>ROS1</i> -positif avancé.
Fusion impliquant <i>RET</i>	
selpercatinib	<p>Retsevmo est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène <i>RET</i> non précédemment traités par un inhibiteur de <i>RET</i>; • de tumeurs solides avancées présentant une fusion du gène <i>RET</i>, quand les options thérapeutiques ne ciblant pas le gène <i>RET</i> apportent un bénéfice clinique limité, ou ont été épuisées.
pralsetinib	Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion positive de <i>RET</i> non précédemment traités par un inhibiteur de <i>RET</i> .
Mutation V600E de <i>BRAF</i>	
trametinib et dabrafenib	Sont indiqués en association dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600E.
Encorafenib et binimetinib	Sont indiqués en association dans le traitement de patients adultes atteints de CBNPC avancé porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600E.
Mutation G12C de <i>KRAS</i>	
sotorasib	Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé, présentant la mutation <i>KRAS</i> G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur.

35 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

adagrasib	Est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC) avec mutation <i>KRAS</i> G12C, dont la maladie a progressé après au moins un traitement systémique antérieur.
Expression de PD-L1 (TPS)	
Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant, puis poursuivi en monothérapie en traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence Est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un CBNPC à haut risque de récurrence après résection complète et une chimiothérapie à base de sels de platine. • Est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) $\geq 50\%$, sans mutations tumorales de l'<i>EGFR</i> ou d'<i>ALK</i>. • Est indiqué en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'<i>EGFR</i> ou d'<i>ALK</i>. • Est indiqué en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde. • Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 1\%$, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales de sensibilité de l'<i>EGFR</i> ou d'<i>ALK</i> doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir du pembrolizumab.
durvalumab	<ul style="list-style-type: none"> • Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 1\%$ des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie à base de platine. • Est indiqué en association avec le trémélimumab et une chimiothérapie à base de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC

	métastatique en l'absence de mutation activatrice de l' <i>EGFR</i> ou de <i>ALK</i> .
atezolizumab	<p>Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade précoce : Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec un risque élevé de récurrence, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) et qui ne présentent pas de CBNPC avec <i>EGFR</i> muté ou réarrangement du gène <i>ALK</i> (<i>ALK</i>-positif).</p> <p>CBNPC avancé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec <i>EGFR</i> muté ou réarrangement du gène <i>ALK</i> (<i>ALK</i>-positif), Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées. • Tecentriq, en association au nab-paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans <i>EGFR</i> muté ou réarrangement du gène <i>ALK</i> (<i>ALK</i>-positif). • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec <i>EGFR</i> muté ou réarrangement du gène <i>ALK</i> (<i>ALK</i>-positif). • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé inéligibles à un traitement à base de sels de platine. • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec <i>EGFR</i> muté ou réarrangement du gène <i>ALK</i> (<i>ALK</i>-positif) doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir Tecentriq.
cemiplimab	Est indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un CBNPC exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des

37 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

	<p>cellules tumorales) sans altérations du gène <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i>, qui ont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radio-chimiothérapie, ou ; • un CBNPC métastatique. <p>Est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans $\geq 1\%$ des cellules tumorales) sans altérations du gène <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i>, et qui ont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou ; • un CBNPC métastatique.
<p>nivolumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> • OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'<i>EGFR</i>, ni la translocation <i>ALK</i>. • Est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'<i>EGFR</i> connue, ni de translocation <i>ALK</i> connue. • OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$. • OPDIVO, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en tant que traitement néoadjuvant, suivi d'OPDIVO en monothérapie en tant que traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.
<p>tislelizumab</p>	<p>En association à une chimiothérapie à base de pémétréxed et de sels de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde dont les tumeurs expriment PD-L1 dans $\geq 50\%$ des cellules tumorales, sans mutations de l'<i>EGFR</i> ou de l'<i>ALK</i>, lorsque :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> le CBNPC est localement avancé, non résecable, et que les patients ne peuvent pas recevoir une radiochimiothérapie concomitante à base de sels de platine, ou ; le CBNPC est métastatique. <p><i>En association avec le carboplatine et le paclitaxel ou le nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC épidermoïde, lorsque :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>le CBNPC est localement avancé, non résecable, et que les patients ne peuvent pas recevoir une radiochimiothérapie concomitante à base de sels de platine, ou ;</i> <i>le CBNPC est métastatique.</i> <p>En monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC, localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie à base de sels de platine antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC présentant une mutation de l'EGFR ou ALK+ doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir le tislélizumab.</p>
Fusion impliquant <i>NTRK1/2/3</i>	
larotrectinib	<p>Est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion d'un des gènes <i>NTRK1/2/3</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et ; lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.
Repotrectinib	<p>En monothérapie est indiqué dans le traitement des adultes et des patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus atteints de tumeurs solides avancées exprimant une fusion du gène <i>NTRK</i> et</p> <ul style="list-style-type: none"> qui ont déjà reçu un inhibiteur des récepteurs de la tropomyosine kinase (tropomyosin receptor kinase, <i>NTRK</i>) ou ; qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur de <i>NTRK</i> et pour lesquels les options thérapeutiques ne ciblant pas la <i>NTRK</i> n'apportent qu'un bénéfice clinique limité, ou ont été épuisées.
Mutation saut d'exon 14 <i>c-MET</i>	
capmatinib	<p>Est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.</p>

39 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

tepotinib	Est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition épithélio-mésenchymateuse (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.
Mutation activatrice de <i>ErbB2 (HER2)</i>	
trastuzumab déruxtécan	Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un CBNPC avec mutation activatrice du gène <i>ErbB2 (HER2)</i> nécessitant un traitement systémique après une chimiothérapie à base de platine associée ou non à une immunothérapie.

Molécules	Libellé Autorisations d'accès précoces et compassionnels
Expression de PD-L1 (TPS)	
durvalumab	Traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1 % ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu).
Mutation d'<i>EGFR</i> exon 20	
amivantamab	En association au carboplatine et au pemetrexed en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (<i>EGFR</i>) par insertion dans l'exon 20, pour les patients non opérables. En association au carboplatine et au pémétrexed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (<i>EGFR</i>) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l' <i>EGFR</i> de troisième génération.
Osimertinib	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non résécable (stade III), avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (<i>EGFR</i>) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimio-radiothérapie à base de platine.

40 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Mutation <i>KRAS</i> G12C	
Mutation avec saut de l'exon 14 <i>MET</i>	
crizotinib	Traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique présentant une mutation du site d'épissage de l'exon 14 de <i>c-MET</i> , après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie.
Amplification de <i>MET</i> ou surexpression de <i>c-MET</i>	
telisotuzumab vedotin (AAC)	<p>CBNPC non squameux avancé/métastatique en rechute/réfractaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en situation d'impasse thérapeutique après 2 lignes de traitement; • amplification <i>c-MET</i> ou surexpression <i>c-MET</i> caractérisée par IHC; • absence de mutation <i>EGFR</i>.
Fusion de <i>ROS1</i>	
Zidesamtinib (AAC)	<p>Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules <i>ROS1+</i>, ayant reçu au moins une ligne de traitement par 1 ITK-<i>ROS1</i>.</p> <p>L'AAC n'est disponible que pour les centres ayant participé à l'essai clinique ARROS-1.</p>
Fusion de <i>ALK</i>	
Neladalkid (AAC)	<p>Patients atteints d'un CBNPC <i>ALK+</i> prétraités :</p> <ul style="list-style-type: none"> • par au moins 2 ITK; • ou intolérant au lorlatinib; • ou non éligibles au lorlatinib. <p>L'AAC n'est disponible que pour les centres ayant participé à l'essai clinique ALKOVE-1.</p>

Annexe 4. Essais cliniques de phase précoce

La liste des essais cliniques de phase précoce ouverts aux inclusions au sein des établissements abritant un centre labellisé de phase précoce (CLIP²2024-2029) est maintenue à jour sur la page suivante : https://dataviz.e-cancer.fr/app/06-DATAVIZ_SCREEN/.

La liste des essais nécessitant la recherche d'un biomarqueur pour l'inclusion des patients pour les cancers de l'appareil respiratoire, les tumeurs solides et multi-localisations, y est disponible.

Annexe 5. Recherche bibliographique (oct 2025)

Au stade précoce

CBNPC de stade IB à IIIA EGFR

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Search: ((NSCLC) AND ((stage I) OR (stage II) OR (stage III)) AND EGFR mutation) NOT (metastatic)

Filters : Clinical Trial, Humans, English, French, from 2025

6 articles obtenus : deux articles n'ont pas été sélectionnés, car l'un se penche sur les effets indésirables d'une molécule, et pour l'autre, le stade investigué était IIIB-IV

4 articles sélectionnés : *pas de résultat de nature à faire évoluer les recommandations internationales*

1. PMID: 40097663

Molecular residual disease analysis of adjuvant osimertinib in resected EGFR-mutated stage IB-III A non-small-cell lung cancer.

Herbst RS, John T, Grohé C, Goldman JW, Kato T, Laktionov K, Bonanno L, Tiseo M, Majem M, Dómine M, Ahn MJ, Kowalski DM, Pérol M, Sriuranpong V, Özgüroğlu M, Bhetariya P, Markovets A, Rukazenzov Y, Muldoon C, Robichaux J, Hartmaier R, Tsuboi M, Wu YL. Nat Med. 2025 Jun;31(6):1958-1968. doi: 10.1038/s41591-025-03577-y. Epub 2025 Mar 17. PMID: 40097663 Free PMC article. Clinical Trial.

2. PMID: 39910007

Five-year outcomes with gefitinib induction and chemoradiotherapy in EGFR-mutant stage III non-small-cell lung cancer: LOGIK0902/OLCSG0905 phase II study.

Hotta K, Saeki S, Sakata S, Yamaguchi M, Harada D, Bessho A, Tanaka K, Inoue K, Inoue K, Gemba K, Kubo T, Sato A, Ichihara E, Watanabe H, Kishimoto J, Shioyama Y, Katsui K, Sugio K, Kiura K. Int J Clin Oncol. 2025 Mar;30(3):497-503. doi: 10.1007/s10147-025-02696-3. Epub 2025 Feb 5. PMID: 39910007 Free PMC article. Clinical Trial.

3. PMID: 40752090

Comprehensive first-in-human phase I/II study of FHND-9041 in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer.

Zeng L, Tong F, Xu X, Song L, Xu S, Zou J, Qiu B, Mao W, Liu H, Zhang B, Rong F, Sun J, Xie H, Jiang Y, Jiang W, Wang Z, Zhang S, Zhang R, Chen L, Zhu Y, Shang M, Chen R, Zhang G, Li T, Wang F, Dong X, Yang N, Zhang Y. Lung Cancer. 2025 Sep;207:108684. doi: 10.1016/j.lungcan.2025.108684. Epub 2025 Jul 31. PMID: 40752090 Clinical Trial.

4. PMID: 40866342

Adjuvant icotinib for resected EGFR-mutated stage II-III A non-small-cell lung cancer (ICTAN, GASTO1002): a randomized comparison study.

Li N, Ou W, Cheng C, You J, Yang L, Chen FX, Liang Y, Yang Z, Wang BX, Chang ZH, Lin YB, Yang W, Xu F, Ding G, Chen XS, Hu R, Li S, Jiang H, Hu XX, Long H, Wang SY. Signal Transduct Target Ther.

43 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

2025 Aug 28;10(1):273. doi: 10.1038/s41392-025-02358-w. PMID: 40866342 Free PMC article. Clinical Trial.

Au stade localement avancé

Recherche du statut PD-L1 pour immunothérapie

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

[(NSCLC] AND [stage III] AND [PD-L1] AND [immunotherapy]) NOT (metastatic)

Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2025

1 article obtenu

1 article sélectionné: *pas de résultat de nature à faire évoluer les recommandations internationales*

Phase I/II Study of Tifcemalimab, an Anti-B- and T-lymphocyte Attenuator Antibody, in Combination with Toripalimab in Previously Treated Advanced Lung Cancer

Ying Cheng # 1, Jie Wang # 2, Yan Yu # 3, QiMing Wang 4, Runxiang Yang 5, Bing Xia 6, Chong Li 7, Dongqing Lv 8, Tienan Yi 9, Liang Han 10, Xiao-Qing Liu 11, Xi-Cheng Wang 12, Wei Zhang 13, Man Su 14, Minjie Shen 14, Jing Xu 14, Bang An Peng 14

PMID: 40378060 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-25-0022

Recherche d'EGFR pour adaptation immunothérapie

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Search: [(NSCLC] AND [stage III] AND EGFR mutation AND immunotherapy) NOT Filter: (metastatic)

Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2025

0 article obtenu

Au stade métastatique

Recherche du statut PD-L1

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Search: [(NSCLC] AND [(stage III) OR (stage IV)] AND [(PD-L1) OR (PDL1)]) AND (metastatic)

Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2025

12 articles obtenus : 6 articles n'ont pas été sélectionnés, car les essais ne sont pas basés sur le statut PD-L1, ou ne sont pas sur le stade IV

6 articles sélectionnés: *pas de résultat de nature à faire évoluer les recommandations internationales*

1. PMID: 39994201

Anti-PD1 based precision induction therapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a phase II umbrella clinical trial.

Yi C, Bian D, Wang J, Hu S, Sun L, Yan Y, Wang S, Shen Z, Yu H, Yang Y, Zhou Y, Liu X, Song N, Zhu Y, Zhao D, Jiang G, Duan L, He W, Xie D, Dai J, Zhang L, Zhang P. Nat Commun. 2025 Feb 24;16(1):1932. doi: 10.1038/s41467-025-57184-z. PMID: 39994201 Free PMC article. Clinical Trial.

44 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

2. PMID: 39243945

Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial.

Peters S, Cho BC, Luft AV, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Trukhin D, Kim SW, Ursol GM, Hussein M, Lim FL, Yang CT, Araujo LH, Saito H, Reinmuth N, Lowery C, Mann H, Stewart R, Jiang H, Garon EB, Mok T, Johnson ML. *J Thorac Oncol*. 2025 Jan;20(1):76-93. doi: 10.1016/j.jtho.2024.09.1381. Epub 2024 Sep 5. PMID: 39243945 Free article. Clinical Trial.

3. PMID: 40057343

Ivonescimab versus pembrolizumab for PD-L1-positive non-small cell lung cancer (HARMONI-2) : a randomised, double-blind, phase 3 study in China.

Xiong A, Wang L, Chen J, Wu L, Liu B, Yao J, Zhong H, Li J, Cheng Y, Sun Y, Ge H, Yao J, Shi Q, Zhou M, Chen B, Han Z, Wang J, Bu Q, Zhao Y, Chen J, Nie L, Li G, Li X, Yu X, Ji Y, Sun D, Ai X, Chu Q, Lin Y, Hao J, Huang D, Zhou C, Shan J, Yang H, Liu X, Wang J, Shang Y, Mei X, Yang J, Lu D, Hu M, Wang ZM, Li B, Xia M, Zhou C. *Lancet*. 2025 Mar 8;405(10481):839-849. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02722-3. PMID: 40057343 Clinical Trial.

4. PMID: 39521433

Durvalumab Versus Chemotherapy as First-line Treatment for Metastatic NSCLC With Tumor PD-L1 Expression of 25% or Higher: Results From the Randomized Phase 3 PEARL Study.

Lu S, Wu L, Wang Q, Wang Z, Lv D, Ma R, Zhu B, van Tran N, Jiang L, Nan K, Laktionov K, Clarke S, Song M, Mann H, Liu Y, Shi X, Wu YL. *J Thorac Oncol*. 2025 Mar;20(3):366-382. doi: 10.1016/j.jtho.2024.10.024. Epub 2024 Nov 7. PMID: 39521433 Clinical Trial.

5. PMID: 40334315

Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy in first-line metastatic non-small-cell lung cancer: outcomes by tumor mutational burden in POSEIDON.

Peters S, Oliner KS, L'Hernault A, Ratcliffe M, Madison H, Lai Z, Stewart R, Mann H, Lowery C, Garon EB, Mok T, Johnson ML. *ESMO Open*. 2025 May;10(5):105058. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105058. Epub 2025 May 6. PMID: 40334315 Free PMC article. Clinical Trial.

6. PMID: 39369790

Long-Term Survival Outcomes With First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab-Based Treatment in Patients With Metastatic NSCLC and Tumor Programmed Death-Ligand 1 Lower Than 1%: A Pooled Analysis.

Peters S, Paz-Ares LG, Reck M, Carbone DP, Brahmer JR, Borghaei H, Lu S, O'Byrne KJ, John T, Ciuleanu TE, Schenker M, Bernabe Caro R, Nishio M, Cobo M, Lee JS, Zurawski B, Pluzanski A, Aoyama T, Tschaike M, Devas V, Grootendorst DJ, Ramalingam SS. *J Thorac Oncol*. 2025 Jan;20(1):94-108. doi: 10.1016/j.jtho.2024.09.1439. Epub 2024 Oct 4. PMID: 39369790 Free article. Clinical Trial.

Recherche du statut EGFR

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Search: ((NSCLC) AND ((stage III) OR (Stage IV)) AND (EGFR)) AND (metastatic)

Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2025

45 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :

indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

12 articles obtenus : 7 articles non sélectionnés (essai non basé sur le statut EGFR, essai sur au stade autre que IV)

5 articles sélectionnés : *pas de résultat de nature à faire évoluer les recommandations internationales.*

1. PMID: 40454705

Neoadjuvant Osimertinib for Resectable EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer.

He J, Tsuboi M, Weder W, Chen KN, Hochmair MJ, Shih JY, Lee SY, Lee KY, Nhung NV, Saeteng S, Liu L, Xing L, Gia NH, Murakami S, Han Y, Saavedra MP, Yoon SH, Teixeira CHA, Escriu C, Martinez-Marti A, Blakely CM, Yatabe Y, Dacic S, Rukazenzov Y, Huang X, Dayal A, Chaft JE; NeoADAURA Investigators. J Clin Oncol. 2025 Sep 10;43(26):2875-2887. doi: 10.1200/JCO-25-00883. Epub 2025 Jun 2. PMID: 40454705 Clinical Trial.

2. PMID: 40169605

Neoadjuvant Aumolertinib for unresectable stage III EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a single-arm phase II trial.

Bian D, Ji S, Liu Y, Huang Z, Jiang L, Liu M, Bao X, Yang J, Zhou Y, Hu J, Sun L, Zheng Y, Huang J, Liu J, Zhu X, Zhang J, Zhang L, Liu X, He W, Xie D, Zhu Y, Wu C, Zhao D, Duan L, Jiang G, Zhang P. Nat Commun. 2025 Apr 2;16(1):3143. doi: 10.1038/s41467-025-58435-9. PMID: 40169605 Free PMC article. Clinical Trial.

3. PMID: 40157574

Subcutaneous versus intravenous pembrolizumab, in combination with chemotherapy, for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer: the phase III 3475A-D77 trial.

Felip E, Rojas CI, Schenker M, Kowalski DM, Casarini IA, Csösz T, Şendur MAN, Martins J, Calles Blanco A, Wang CC, Wang M, Ramirez Fallas RAL, Yoshioka H, Nair S, Song X, Deng X, Lala M, Eiras R, Takahashi T. Ann Oncol. 2025 Jul;36(7):775-785. doi: 10.1016/j.annonc.2025.03.012. Epub 2025 Mar 27. PMID: 40157574 Clinical Trial.

4. PMID: 40995949

RELAY: safety and efficacy of ramucirumab plus erlotinib in elderly Japanese patients with metastatic EGFR-mutated NSCLC.

Nishino K, Seto T, Nishio M, Nishio K, Kasahara K, Satouchi M, Yoh K, Hayashi H, Enatsu S, Matsui T, Varughese SC, Visseren-Grul C, Nakagawa K. Future Oncol. 2025 Oct;21(24):3197-3206. doi: 10.1080/14796694.2025.2560225. Epub 2025 Sep 25. PMID: 40995949 Free PMC article. Clinical Trial.

5. PMID: 40523368

Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): 4-year outcomes from a double-blind, randomised, phase 3 trial.

Zhou C, Wang Z, Sun M, Cao L, Ma Z, Wu R, Yu Y, Yao W, Sun S, Chen J, Zhuang W, Cui J, Chen X, Lu Y, Shen H, Hu C, Liu J, Liu Y, Wang M, Li X, Sun P, Shu Y, Zhou J, Li J, Gu K, Wang C, Zhao H, Zhang Y, Liu C, Yang H, Zhang X, Ma R, Li L, Liang L, Li M, Wang J, Wang Q, Wang B, Dai H,

46 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Shi Q, Yang J. Lancet Oncol. 2025 Jul;26(7):887-897. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00198-6. Epub 2025 Jun 13. PMID: 40523368 Clinical Trial.

Recherche du statut ALK

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Search: ((NSCLC) AND ((stage III) OR (Stage IV)) AND (ALK)) AND (metastatic)

Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2025

7 articles obtenus : 7 articles non sélectionnés (essai non basé sur le statut ALK)

0 article sélectionné

Recherche du statut ROS1

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Search: ((NSCLC) AND ((stage III) OR (Stage IV)) AND (ROS1)) AND (metastatic)

Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2025

2 articles obtenus : 2 articles non sélectionnés (essai non basé sur le statut ROS1)

0 article sélectionné

Recherche du statut BRAF

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Search: ([NSCLC] AND [(stage III) OR (Stage IV)] AND [BRAF]) AND (metastatic)

Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2025

0 article obtenu

Recherche du statut KRAS

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Search: ([NSCLC] AND [(stage III) OR (Stage IV)] AND [KRAS]) AND (metastatic)

Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2025

3 articles obtenus : 2 articles non sélectionnés (essai non basé sur le statut ROS1)

1 article sélectionné : *pas de résultat de nature à faire évoluer les recommandations internationales.*

PMID: 40446626

Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: final, 6-year outcomes from CheckMate 9LA.

Carbone DP, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Felip E, Cheng Y, Juan-Vidal O, Alexandru A, Mizutani H, Reinmuth N, Lu S, Reck M, John T, Scherpereel A, De Marchi P, Aoyama T, Sathyanarayana P, Grootendorst DJ, Hu N, Ip V, Hung YH, Paz-Ares LG. ESMO Open. 2025 Jun;10(6):105123. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105123. Epub 2025 May 29. PMID: 40446626 Free PMC article. Clinical Trial.

Recherche du statut ErbB2/HER2

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Search: (NSCLC) AND ([stage III] OR [Stage IV] OR metastatic) AND ([HER2] OR [ERBB2])

Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2025

8 articles obtenus : articles non sélectionnés (essai non basé sur le statut HER2)

47 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

3 articles sélectionnés : pas de résultat de nature à faire évoluer les recommandations internationales.

1. PMID: 40293180

Zongertinib in Previously Treated HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer.

Heymach JV, Ruiter G, Ahn MJ, Girard N, Smit EF, Planchard D, Wu YL, Cho BC, Yamamoto N, Sabari JK, Zhao Y, Tu HY, Yoh K, Nadal E, Sadrolhefazi B, Rohrbacher M, von Wangenheim U, Eigenbrod-Giese S, Zugazagoitia J; Beamion LUNG-1 Investigators. N Engl J Med. 2025 Jun 19;392(23):2321-2333. doi: 10.1056/NEJMoa2503704. Epub 2025 Apr 28. PMID: 40293180 Clinical Trial.

2. PMID: 40030100

HER2-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Zongertinib (BI 1810631), in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors With HER2 Alterations: A Phase Ia Dose-Escalation Study.

Heymach JV, Opdam F, Barve M, Tu HY, Wu YL, Berz D, Schröter L, Botilde Y, Sadrolhefazi B, Serra J, Yoh K, Yamamoto N. J Clin Oncol. 2025 Apr 10;43(11):1337-1347. doi: 10.1200/JCO-24-01727. Epub 2025 Mar 3. PMID: 40030100 Free PMC article. Clinical Trial.

3. PMID: 40020696

Trastuzumab rezetecan, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer (HORIZON-Lung): phase 2 results from a multicentre, single-arm study.

Li Z, Wang Y, Sun Y, Wang L, Li X, Sun L, He Z, Yang H, Wang Y, Wang Q, Song Z, Hong W, Wang Y, Xia G, Yu Y, Peng M, Song Y, Wang D, Meng R, Fang J, Luo Y, Liang W, Hu S, Wang Z, Song K, Li Y, Yang L, Shi W, Lu S. Lancet Oncol. 2025 Apr;26(4):437-446. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00012-9. Epub 2025 Feb 25. PMID: 40020696 Clinical Trial.

Recherche du statut MET

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Search: ((NSCLC) AND ((stage III) OR (Stage IV)) AND (MET)) AND (metastatic)

Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2025

2 articles obtenus : pas de liens avec le statut MET

0 article retenu

Recherche du statut NTRK1/2/3

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Search: ((NSCLC) AND ((stage III) OR (Stage IV)) AND (NTRK)) AND (metastatic)

Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2025

Pas d'articles obtenus

Recherche du statut RET

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Search: ((NSCLC) AND ((stage III) OR (Stage IV)) AND (RET)) AND (metastatic)

Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2025

1 article obtenu : 1 article non sélectionné (essai non basé sur le statut RET)

0 article sélectionné

48 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :

indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Annexe 6. Liste des titulaires d'AMM et des fabricants de dispositifs médicaux (DM) en relation avec cette expertise

Titulaires d'AMM

Abbvie : telisotuzumab vedotin
Amgen : sotorasib
Astrazeneca : durvalumab, osimertinib
Bayer : larotrectinib
Boehringer : afatinib
Bristol Myers Squibb pharma EEIG : nivolumab
BMS France : repotrectinib
Daiichi Sankyo Europe Gmbh : trastuzumab deruxtecan
Janssen : amivantamab
Lilly : ramucirumab, selpercatinib
Merck : pembrolizumab, tepotinib
Novartis : ceritinib, capmatinib
Pfizer : dacomitinib, crizotinib, lorlatinib
Regeneron : cemiplimab
Roche : atezolizumab, alectinib, entrectinib, pralsetinib
Spectrum pharmaceutical : poziotinib
Takeda : brigatinib, mobocertinib

Principaux fabricants de DM

FISH, IHC : Abcam, Cell Signaling Technology, Cliniscience, Biocare, Diagnostic Biosystems, Genemed Biotechnology, Leica, Ménarini, Novocastra, Quartett Biochemicals, Roche, Ventana...

Mutations, fusions, NGS : Agilent, Amoy Diagnostics, Amplitech, Biocartis, Biorad, Bioron, BlackBio Biotech, Blue DNA Companion, Cliniscience, Entrogen, Fluidigm3B, Geneti Biotech, Id solutions, Illumina, Invitae, Launch Diagnostics, Qiagen, Roche Diagnostics, Sigma Aldrich, Stilla Technologies, Thermofisher, Pentabase, Precigenome, Sophia Genetic, Twist Bioscience, ...

Annexe 7. Liste des modifications des publications précédentes

Mise à jour août 2024

Afin de prendre en considération les évolutions rapides du domaine, des mises à jour ont été faites début 2024. Ainsi il a été ajouté ou modifié dans le document les éléments listés ci-dessous :

- la recherche des statuts PD-L1, *ALK* et *EGFR* sur la biopsie préopératoire pour un éventuel traitement néoadjuvant par immunothérapie des CBNPC non métastatiques de stade IIA à IIIB d'emblée résécables (nouvelle AMM et AAP nivolumab + chimiothérapie) (voir le paragraphe A.1.) ;
- la recherche de fusions de *RET* rendue obligatoire avant de débiter la première ligne de traitement au stade métastatique (nouvelle AMM selpercatinib) (voir le paragraphe C.3.) ;
- la recherche de surexpression de c-MET en IHC et de l'amplification de *MET* en biologie moléculaire pour les CBNPC non épidermoïdes avancés/métastatiques en rechute en l'absence de mutation *EGFR* à partir de la 2^e ligne de traitement (AAC du telisotuzumab vedotin) (voir le paragraphe D.2.) ;
- des mises à jour mineures du texte n'entraînant pas de modifications des recommandations :
 - stades IB à III (voir le paragraphe A-2b) :
 - recherche des statuts PD-L1 et *ALK* non indispensable (si pas déjà recherchés au stade néoadjuvant) :
 - avis défavorable au remboursement de l'atezolizumab en adjuvant (statut PD-L1, *EGFR* et *ALK*),
 - à surveiller : résultats intermédiaires de l'essai ALINA présentés à l'ESMO 2023 : la recherche du statut *ALK* pourrait devenir nécessaire pour envisager un traitement adjuvant par alectinib (demande d'AMM à l'EMA en cours). Cette recherche est effectuée dans le cadre des traitements néoadjuvants comme mentionné ci-dessus ;
 - stades IV, tests multiplexés (voir le paragraphe C.4.) :
 - mutations *EGFR* insertion exon 20 :
 - le mobocertinib et le poziotinib ne sont pas remboursés pour cette indication,
 - essai de phase III PAPILLON positif : amivantamab + chimiothérapie en adjuvant (AAP en cours et demande d'AMM à l'EMA en cours) ;
 - mutations *KRAS* G12C :
 - le sotorasib n'est plus pris en charge,
 - AAC pour l'adagrasib ;
 - mutations d'*HER2/ErbB2* : nouvelle AMM du trastuzumab deruxtecan (non remboursé) (recherche déjà recommandée),
 - saut de l'exon 14 de *MET* : capmatinib et tepotinib non remboursés,
 - fusions *ROS1* ou *NTRK1/2/3* : nouvelle AMM et AAC repotrectinib.

50 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

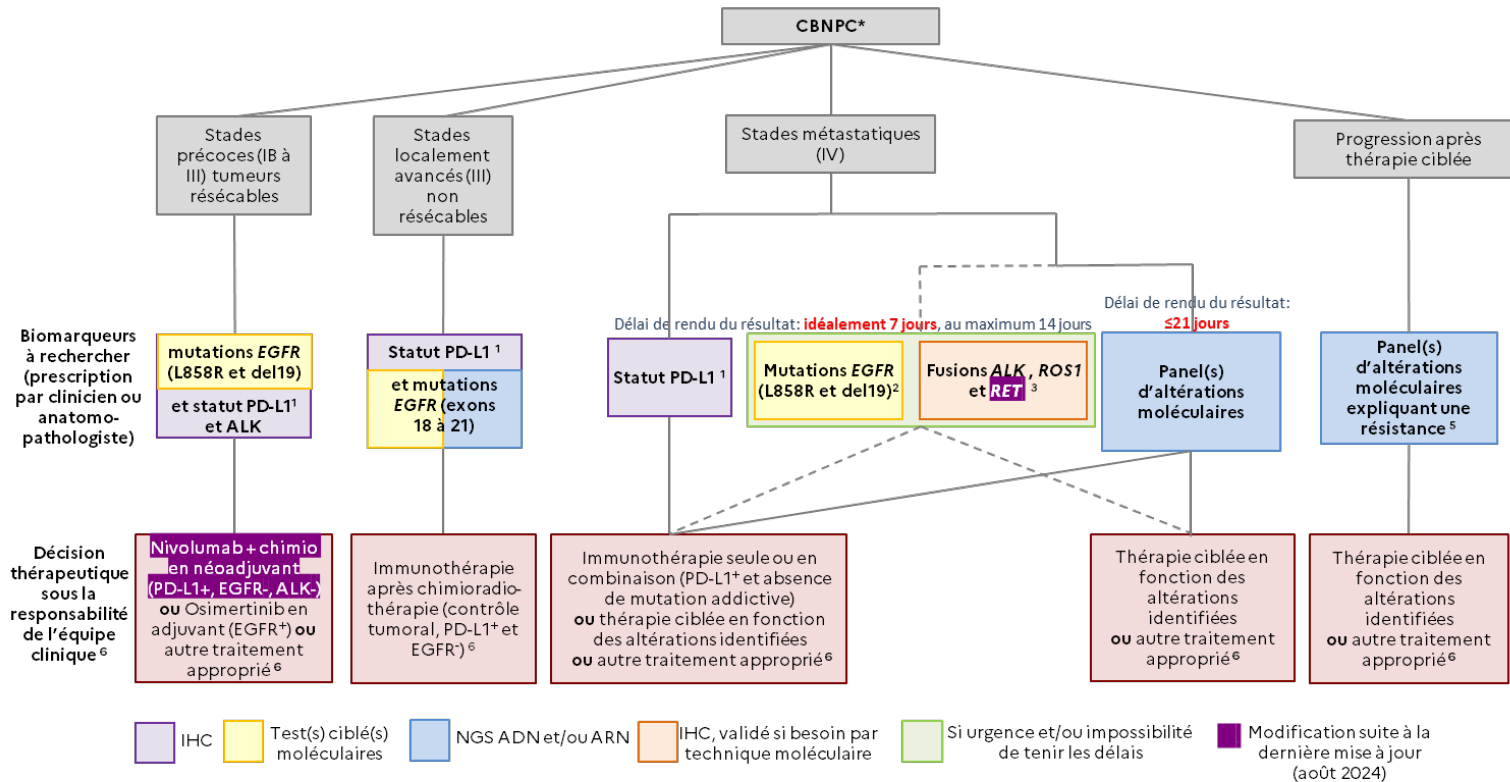
Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Remarque : Cette actualisation n'a pas pris en considération les modalités de remboursement des tests de détection des mutations génétiques de tumeurs malignes de l'appareil respiratoire pour la thérapie ciblée (test compagnon) définies dans la décision en date du 24 janvier 2024 par la CCAM (classification commune des actes médicaux) et la NABM (nomenclature des actes de biologie médicale)²⁴ ni de l'analyse par séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon (publication HAS, 23 mai 2024). Seules ont été considérées les pratiques pour la meilleure prise en charge en termes de soins (en dehors des modalités de remboursement selon la technique utilisée); les différentes modalités de remboursement seront considérées dans la prochaine version des recommandations.

²⁴ <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048998843>

Annexe 8. Précédente version de l'arbre décisionnel

ARBRE DÉCISIONNEL : BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC



* - sauf mention contraire, recherches d'anomalies pour tous les CBNPC exceptés les épidermoïdes du fumeur

1 - Le statut PD-L1 est à évaluer par IHC, dans tous les CBNPC, dont les épidermoïdes du fumeur comme du non fumeur

2 - L'identification des principales mutations oncogéniques (L858R, et les délétions de l'exon 19) doit pouvoir être réalisée dans un circuit rapide. Le délai idéal recommandé à partir du diagnostic est de 7 jours avec un maximum de 14 jours. Cette recherche peut être réalisée par un test ciblé en cas d'urgence ou d'impossibilité de tenir les délais, sinon ce biomarqueur doit être recherché par NGS. En cas de mutation additive de l'*EGFR*, il n'est pas utile de rechercher d'autres altérations additives, car les anomalies additives sont quasiment mutuellement exclusives.

3 - Les fusions d'*ALK* et *ROS1* peuvent être recherchées en première intention par IHC ou RNAseq. L'IHC *ALK* avec une intensité de marquage 1+ ou 2+ doit être confirmée par technique moléculaire (RNAseq, FISH ou autre). L'IHC *ROS1* positive, quelle que soit l'intensité du marquage (1+, 2+ ou 3+) doit être confirmée par technique moléculaire. Les fusions de *RET* doivent être recherchées par RNAseq, RT-PCR ou FISH, l'IHC n'étant pas cliniquement validée.

4 - Tests à réaliser par NGS ADN et/ou ARN. Le(s) panel(s) doit(en)t permettre la recherche, au minimum, des mutations d'*EGFR*, *BRAF*, *KRAS*, *HER2*, *MET* et des fusions d'*ALK*, *ROS1*, *NTRK* et *RET*. Certains biomarqueurs émergents comme la fusion de *NRG1*, l'amplification de *MET* ou de *ERBB2* (*HER2*), permettant l'inclusion dans des essais cliniques peuvent être ajoutés dans le(s) panel(s). Si le tissu tumoral est non contributif, une analyse de l'ADNtc peut être réalisée.

5 - Il est recommandé de rechercher ces altérations sur une biopsie d'une lésion en progression. Dans les cas où une biopsie n'est pas possible, la recherche peut être réalisée sur biopsie liquide qui ne permet cependant pas de détecter un éventuel changement d'histologie.

6 - Selon les indications des AMM et accès précoces des différentes molécules et les essais cliniques ouverts.

52 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules :
indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES
INDICATIONS DES TESTS MOLÉCULAIRES EN VUE DE LA PRESCRIPTION
DE TRAITEMENTS DE PRÉCISION

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception et réalisation : INCa
ISBN : 978-2-38559-186-1
ISBN net : 978-2-38559-187-8

DÉPÔT LÉGAL MARS 2026

Pour plus d'informations
cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 4110 5000
diffusion@institutcancer.fr