

JANVIER 2023  
ACTUALISATION 2024

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 et du 11/02/2025 (mise à jour).

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décisions du Président de l'Institut N° 2025-05 en date du 19/03/2025 et publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut<sup>1</sup>.

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

**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

**NOTE AUX LECTEURS**

Afin de prendre en considération les évolutions rapides du domaine, le document a été actualisé en 2024.

Dans les conclusions, les modifications apportées par rapport à la version d'origine sont surlignées en turquoise (août 2024).

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 2024 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

<b>ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>CONTEXTE.....</b>	<b>5</b>
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 AOÛT 2024 .....	7
<b>ARBRE DÉCISIONNEL : BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC .....</b>	<b>9</b>
<b>BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC SELON LES AMM, AAP ET AAC.....</b>	<b>10</b>
A. AU STADE PRÉCOCE, TUMEURS RÉSECABLES (STADES IB À III) .....	10
1. Pour un traitement néoadjuvant .....	10
2. Pour un traitement adjuvant .....	10
B. AU STADE LOCALEMENT AVANCÉ, TUMEURS NON RÉSECABLES (STADE III).....	11
1. PD-L1.....	11
2. EGFR.....	11
C. AU STADE MÉTASTATIQUE (STADE IV).....	12
1. PD-L1.....	12
2. EGFR.....	12
3. ALK, ROS1 et RET .....	13
4. Tests multiplexés .....	13
5. Suivi.....	16
D. EN RECHUTE/RÉFRACTAIRE .....	16
1. Progression après une thérapie ciblée .....	16
2. À partir de la 2 <sup>e</sup> ligne de traitement .....	17
<b>ÉLABORATION .....</b>	<b>19</b>
MÉTHODOLOGIE .....	19
LES PARTICIPANTS.....	22
<b>ANNEXES .....</b>	<b>25</b>
ANNEXE 1. BIOMARQUEURS FIGURANT DANS LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES DE PRATIQUE CLINIQUE POUR LE CBNPC (22 AVRIL 2024).....	25
ANNEXE 2. AMM, AAC ET AAP DES MOLÉCULES POUR LESQUELLES LA PRESCRIPTION EST GUIDÉE PAR LE STATUT D’UN BIOMARQUEUR .....	27
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 (AVRIL 2024) .....	29
ANNEXE 4. ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRÉCOCE.....	36
ANNEXE 5. RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE (DÉC. 2023).....	37
ANNEXE 6. LISTE DES TITULAIRES D’AMM ET DES FABRICANTS DE DISPOSITIFS MÉDICAUX (DM) EN RELATION AVEC CETTE EXPERTISE.....	45

# 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)  
BRCA1/2 : BRCA1/2 DNA repair associated  
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  
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

HER2/ERBB2 : Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2  
IFCT : Intergroupe francophone de cancérologie thoracique  
IHC : Immunohistochimie  
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 : 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)

# 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*.

L'arrivée de traitements de deuxième ou de troisième générations, 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 générations.

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 :

- la mutation G12C de *KRAS* permet la prescription d'adagrasib dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) (le remboursement du sotorasib a été refusé) ;
- plusieurs traitements existent pour les patients avec des mutations entraînant un saut de l'exon 14 de *MET* (crizotinib : AAC ; tepotinib : AMM, remboursement en France en cours d'évaluation ; capmatinib : avis positif du Comité des médicaments à usage humain [CHMP] de l'Agence européenne du médicament [EMA] en avril 2022) ;

- la mutation V600 de *BRAF* permet maintenant un traitement par dabrafenib et trametinib en association dans le cadre d'une AMM 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'INCa<sup>2</sup> 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*, 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 courts à certaines anomalies moléculaires tumorales. Cette analyse peut être répétée au cours des traitements du patient.

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

- 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.

---

<sup>2</sup> Listes de gènes minimales à analyser dans le cadre d'un usage à visée diagnostique du NGS (février 2016), disponible au téléchargement sur [cancer.fr](http://cancer.fr)

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).

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.**

## Mise à jour août 2024

Afin de prendre en considération les évolutions rapides du domaine, des mises à jour ont été faites en 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.) ;

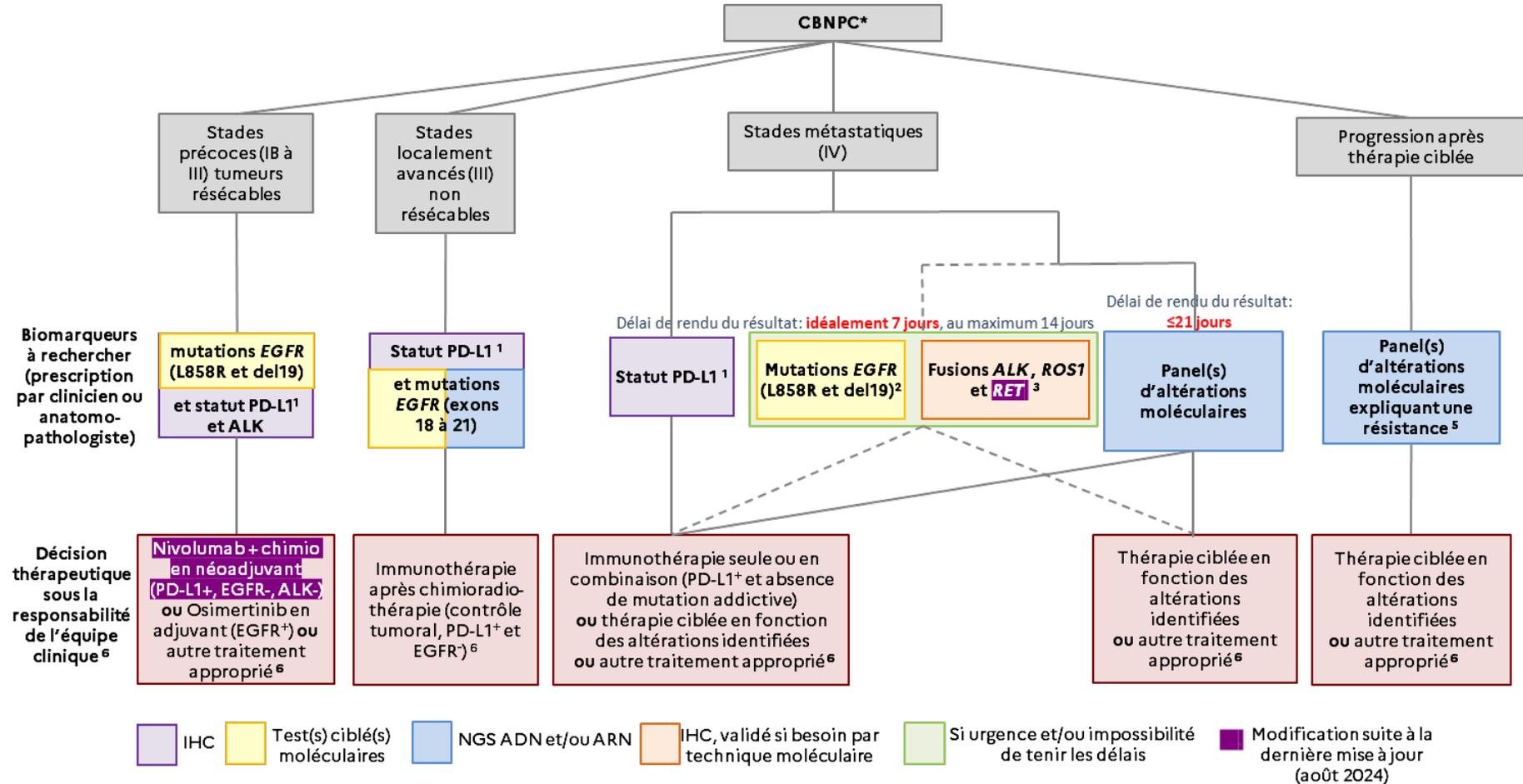
- la recherche de fusions de *RET* rendue obligatoire avant de débiter la première ligne de traitement au stade métastatique (nouvelle AMM selpercatinib) (voir le paragraphe C.3.) ;
- la recherche de surexpression de c-MET en IHC et de l'amplification de *MET* en biologie moléculaire pour les CBNPC non épidermoïdes avancés/métastatiques en rechute en l'absence de mutation *EGFR* à partir de la 2<sup>e</sup> 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.2.b.) :
    - 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.

**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)<sup>3</sup> 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.

Dans les conclusions, les modifications apportées par rapport à la version d'origine sont surlignées en turquoise (août 2024).

<sup>3</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048998843>

# 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.

## 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

# 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  $\geq$  4 cm à IIIB — 8e TNM), 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, AAP). Il faut donc rechercher ces biomarqueurs dès la biopsie préopératoire.

### 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 indiquée<sup>4</sup>.

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. 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.

### À surveiller :

La recherche du statut *ALK* pourrait devenir nécessaire pour envisager un traitement adjuvant par alectinib pour les patients de stade II à IIIA (résultats intermédiaires de l'essai ALINA présentés à l'ESMO 2023<sup>5</sup>). Une demande d'AMM a été déposée à l'EMA.

---

<sup>4</sup> Les données de survie globale de l'étude princeps ADAURA: Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa 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

<sup>5</sup> 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

## **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* est indispensable (L858R et délétions de l'exon 19). Une recherche des statuts PD-L1 et *ALK* 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.

### **2. EGFR**

La décision de traitement de consolidation par immunothérapie après chimioradiothérapie en cas d'addiction oncogénique, particulièrement 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). Cette recherche peut être réalisée préférentiellement par NGS ou par test ciblé, suivant l'organisation locale.

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

## **Conclusion**

Au stade localement avancé non résécable 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 mutations 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. 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*. La prescription d'osimertinib est également possible en cas de mutation T790M de l'*EGFR* (AMM ; test recommandé par l'ESMO, le NCCN, CAP et NICE).

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.

### **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 dès la première ligne de traitement (AMM avec avis favorable de la HAS pour le 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 dans l'exon 20, l'association amivantamab-chimiothérapie a obtenu une AAP pour les patients non opérables et devrait obtenir prochainement une AMM (essai de phase III PAPILLON<sup>6</sup>).

---

<sup>6</sup> 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 , PAPILLON Investigators et al.

**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 trametinib plus dabrafenib (remboursé 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 mutants *KRAS* sont des biomarqueurs de mauvais pronostic. L'identification de variants *KRAS* (notamment G12C) dans l'exon 2 permet d'envisager de prescrire de l'adagrasib (AAC) ou d'inclure le patient dans des essais cliniques.

**Mutations d'*HER2/ERBB2*** (AMM, test recommandé par le NCCN, ESCAT : IIB) : les mutations dans l'exon 20 de *HER2/ERBB2* permettent d'envisager de prescrire du trastuzumab deruxtecan<sup>7</sup> (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* (voir le paragraphe précédent). L'EMA a validé la demande d'AMM du repotrectinib<sup>8</sup> début janvier 2024 (AMM, AAC) pour les CBNPC avancés ou métastatiques *ROS1* réarrangés, après un traitement par crizotinib.

**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* (voir le 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 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.

L'EMA a validé la demande d'AMM du repotrectinib début janvier 2024 (AMM, AAC) pour les tumeurs solides non résécables métastatiques ou localement avancées avec une fusion impliquant *NTRK1/2/3*, en deuxième ligne de traitement.

**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*.

---

<sup>7</sup> Trastuzumab Deruxtecan 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.

<sup>8</sup> 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.

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

**Fusions impliquant *NRG1*** (ESCAT : IIB) : des anticorps bispécifiques sont en développement clinique, avec une efficacité modérée de l’afatinib (non remboursé dans cette indication).

**Amplification de *HER2/ERBB2*** (ESCAT : IIB, AURA) : les patients porteurs de tumeurs comprenant ces amplifications 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 différent<sup>9</sup> (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.

#### 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>HER2/ERBB2</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>HER2/ERBB2</i>	NGS ADN
	Mutations de <i>TP53</i> , <i>STK11</i> et <i>KEAP1</i>	
	Fusions de <i>NRG1</i>	NGS ARN

En 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.

<sup>9</sup> 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

## 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 2025<sup>10</sup> (plateformes SeqOIA<sup>11</sup> et AURAGEN<sup>12</sup>) est disponible pour les patients avec un cancer avancé en échec thérapeutique de première ligne<sup>13</sup>, 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.

---

<sup>10</sup> <https://pfm2025.aviesan.fr/>

<sup>11</sup> <https://laboratoire-seqoia.fr/>

<sup>12</sup> <https://www.auragen.fr/>

<sup>13</sup> <https://pfm2025.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/cancers-avances-en-echec-therapeutique/>

## 2. À partir de la 2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> ligne de traitement, si cela n'a pas été fait auparavant.

### 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 d'*EGFR*, *ALK*, *ROS1* et *RET* par NGS. Toutefois, une stratégie rapide doit être accessible en cas d'urgence ;
- 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.

-----

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*,
  - *HER2/ERBB2* : 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.

-----

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

## 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 2017 – Ann Oncol (2017) 28: iv1-iv21, updated in September 2021,
  - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2023 –August 11th, 2023,
  - Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group – Ann Oncol 2020 Nov;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014. Epub 2020 Aug 24,
  - 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 16<sup>e</sup> 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, Institut national du cancer, 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 (CLIP<sup>2</sup>) pour lesquels le statut d'un biomarqueur constitue un critère d'inclusion (disponible au travers de l'enquête trimestrielle menée par l'INCa<sup>14</sup>), (voir Annexe 4) ;
- l'analyse critique des données scientifiques publiées postérieurement aux recommandations de pratique clinique disponibles (voir 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 »)

Les relecteurs ont tous répondu à toutes les questions.

Les réponses des relecteurs sont résumées dans le tableau ci-après.

<sup>14</sup> [https://dataviz.e-cancer.fr/app/06-DATAVIZ\\_SCREEN/](https://dataviz.e-cancer.fr/app/06-DATAVIZ_SCREEN/)

	Accord avec la recommandation	
	Moyenne	% de réponses ≥7
<b>Stade précoce</b>		
Recherche du statut <i>EGFR</i> ( <i>L858R</i> et <i>del19</i> )	8,57	94,1
<b>Stade localement avancé</b>		
Recherche PD-L1 et <i>EGFR</i> (exons 18 à 21)	8,35	94,1
<b>Stade métastatique</b>		
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
<b>Progression après thérapie ciblée</b>		
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
<b>Qualité du document</b>		
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.

## 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

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 — Santé<sup>15</sup>.

Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 9 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC<sup>16</sup>.

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

---

<sup>15</sup> 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/>

<sup>16</sup> <https://www.cancer.fr/l-institut-national-du-cancer/deontologie-et-transparence/relation-avec-l-industrie-de-la-sante>

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-SANTE<sup>17</sup>.

### **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

Dr DREMAUX Julien, génétique somatique, CHU d'Amiens

Dr DURLACH Anne, pathologie, CHU de Reims

Pr DURUISSEAUX 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 Étienne, 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 LANTUEJOUL Sylvie, thoracique, Centre Léon Bérard, Lyon

Pr LEROY Karen, cancérologie biologique, AP-HP, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris

---

<sup>17</sup> <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil>

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.

# ANNEXES

## Annexe 1. Biomarqueurs figurant dans les recommandations internationales de pratique clinique pour le CBNPC (22 avril 2024)

Indication	Biomarqueurs indispensables	Recommandations
CBNPC au stade précoce	Mutation <i>EGFR</i> (délétion exon 19 ou mutation L858R exon 21)	ESMO 2021
	Mutation <i>EGFR</i>	NCCN 2024
	Fusion impliquant <i>ALK</i>	NCCN 2024
	Expression de PD-L1 (tumeurs non résécables)	ESMO 2021
CBNPC au stade métastatique	Mutation <i>EGFR</i>	ESMO 2023
		NCCN 2024
		CAP 2018
		NICE 2019
	Fusion impliquant <i>ALK</i>	ESMO 2023
		NCCN 2024
		CAP 2018
		NICE 2019
	Fusions impliquant <i>ROS1</i>	ESMO 2023
		NCCN 2024
		CAP 2018
		NICE 2019
	Mutation <i>BRAF</i> V600	ESMO 2023
		NCCN 2024
	Mutation <i>KRAS</i> G12C	NCCN 2024
		ESMO 2023
	Expression PD-L1	ESMO 2023
		NCCN 2024
		NICE 2019
	Fusion impliquant <i>NTRK1/2/3</i>	ESMO 2023
NCCN 2024		
Fusion impliquant <i>RET</i>	NCCN 2024	
	ESMO 2023	

CBNPC au stade métastatique	Mutation <i>MET</i> ex 14 skip	NCCN 2024 ESMO 2023
	Amplification de <i>MET</i> /surexpression de c-MET	ESMO 2023
	Mutation <i>HER2 (ERBB2)</i>	ESMO 2023 NCCN2024
CBNPC après progression d'un traitement par thérapie ciblée	Mutation <i>EGFR</i> T790 M	ESMO 2023
		NCCN 2024
		CAP 2018
	NICE 2019	
	Panel génomique large	NCCN 2024

Indication	Biomarqueurs optionnels	Recommandations
CBNPC au stade précoce	Fusion impliquant <i>ALK</i>	ESMO 2021
	Expression de PD-L1 (tumeurs complètement réséquées)	ESMO 2021
CBNPC au stade métastatique	Amplification de <i>MET</i> de haut niveau	NCCN 2024
	Altérations de <i>FGFR</i>	NCCN 2024

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

(à jour le 22 avril 2024, attention, les autorisations évoluent très rapidement)

Biomarqueurs	Molécules	Types d'autorisation	Accès en France pour le CBNPC <sup>1</sup>
Expression PD-L1	atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab, durvalumab <sup>2</sup> , nivolumab, tislelizumab	AMM, (nivolumab et durvalumab : AAP)	Oui, sauf l'atezolizumab et le tislelizumab
Mutation activatrice d' <i>EGFR</i>	erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib	AMM	Oui
	dacomitinib	AMM	Non
	ramucirumab <sup>3</sup>	AMM	Non
Mutation d' <i>EGFR</i> exon 20	Mobocertinib <sup>4</sup> , poziotinib	AAC arrêtées	Non
	amivantamab	AMM, AAP	Oui
Fusion impliquant <i>ALK</i>	crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib	AMM	Oui
Fusion impliquant <i>ROS1</i>	crizotinib	AMM	Oui, remboursement à partir de la 2 <sup>e</sup> ligne de traitement
	entrectinib	AMM	Non
	repotrectinib	AMM, AAC	Oui
Fusion impliquant <i>NTRK1/2/3</i>	larotrectinib	AMM	Non
	repotrectinib	AMM, AAC	Oui
Fusion impliquant <i>RET</i>	selpercatinib	AMM	Oui
	pralsetinib	AMM	Non
Mutation V600 de <i>BRAF</i>	association dabrafenib et trametinib	AMM	Oui
Mutation G12C de <i>KRAS</i>	sotorasib	AMM	Non
	adagrasib	AAC	Oui
Mutation activatrice de HER2	trastuzumab déruxtécán	AMM	Non

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

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

<sup>2</sup> Le durvalumab dispose également d'une autorisation d'accès compassionnel dans le cas où le statut PDL1 est inconnu ou <1 %.

<sup>3</sup> 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*.

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

### 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 (avril 2024)

Molécules	Libellé AMM
<b>Mutations d'EGFR</b>	
<b>afatinib</b>	<p>Est indiqué en monothérapie dans les traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients adultes naïfs de ITK anti-EGFR atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR ;</li> <li>- patients adultes ayant un CBNPC de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine.</li> </ul>
<b>erlotinib</b>	<p>Est indiqué en :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR ;</li> <li>- traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutations activatrices de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie ;</li> <li>- 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'EGFR, il est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées.</li> </ul> <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'EGFR de la tumeur (déterminée par IHC) était négative.</p>
<b>Gefitinib</b>	<p>Est indiqué en monothérapie chez les adultes dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK.</p>
<b>osimertinib</b>	<p>Est indiqué en monothérapie dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IB — IIIA avec mutations activatrices de l'EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) ;</li> <li>- le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR ;</li> <li>- le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M.</li> </ul>
<b>dacomitinib</b>	<p>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'EGFR.</p>

<b>ramucirumab</b>	<p>Est indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en association avec l'erlotinib, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatiques avec mutations activatrices de l'EGFR ;</li> <li>- 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.</li> </ul>
<b>amivantamab</b>	<p>Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine.</p>
<b>Fusion impliquant ALK</b>	
<b>crizotinib</b>	<p>Est indiqué en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en première ligne de traitement des patients adultes ayant un CBNPC ALK-positif et avancé ;</li> <li>- dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un CBNPC ALK-positif et avancé.</li> </ul>
<b>ceritinib</b>	<p>Est indiqué en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en première ligne de traitement du CBNPC avancé avec réarrangement du gène ALK-positif chez les patients adultes ;</li> <li>- dans le traitement du CBNPC avancé avec réarrangement du gène ALK-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.</li> </ul>
<b>alectinib</b>	<p>Est indiqué en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en première ligne de traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé avec un réarrangement du gène ALK-positif ;</li> <li>- dans le traitement du CBNPC avancé ALK-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.</li> </ul>
<b>brigatinib</b>	<p>Est indiqué en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positif) non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+ ;</li> <li>- pour le traitement des patients adultes atteints de CBNPC avancé ALK-positif et prétraités par crizotinib.</li> </ul>
<b>lorlatinib</b>	<p>Est indiqué en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC ALK-positif avancé non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK ;</li> <li>- dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC ALK-positif avancé dont la maladie a progressé après : <ul style="list-style-type: none"> <li>• alectinib ou ceritinib comme premier traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ALK ; ou</li> <li>• crizotinib et au moins un autre ITK ALK.</li> </ul> </li> </ul>

Fusion impliquant <i>ROS1</i>	
<b>crizotinib</b>	Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes ayant un CBNPC <i>ROS1</i> - positif et avancé.
<b>entrectinib</b>	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> .
<b>Repotrectinib</b>	Validation de la demande d'AMM pour repotrectinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique <i>Ros1</i> -Positif et des tumeurs solides <i>Ntrk</i> -Positives (dépêche du 02/01/2024, en attente de la publication par l'EMA).
Fusion impliquant <i>RET</i>	
<b>selpercatinib</b>	Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion du gène <i>RET</i> non précédemment traités par un inhibiteur de <i>RET</i>
<b>pralsetinib</b>	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>	
<b>trametinib et dabrafenib</b>	Sont indiqués en association dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600E.
Mutation G12C de <i>KRAS</i>	
<b>sotorasib</b>	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.
<b>adagrasib</b>	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)	
<b>pembrolizumab</b>	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> .

	<p>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</p> <p>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<math>\geq</math>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.</p>
<b>durvalumab</b>	<p>Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 <math>\geq</math> 1 % des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.</p> <p>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></p>
<b>atezolizumab</b>	<p>Est indiqué, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, 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), est indiqué, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, seulement après échec des thérapies ciblées appropriées.</p> <p>Est indiqué, en association au nab-paclitaxel et carboplatine, 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)</p> <p>Est indiqué, en monothérapie, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 <math>\geq</math> 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou <math>\geq</math> 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).</p> <p>Est indiqué, en monothérapie, 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.</p> <p>Est indiqué pour le traitement adjuvant, après une résection complète et une chimiothérapie à base de platine, chez les adultes atteints d'un CBNPC présentant un risque élevé de récurrence, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 sur la moitié des cellules tumorales ou plus (PD-L1<math>\geq</math>50 %), et dont le cancer n'a pas les mutations <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i>+</p>

<b>cemiplimab</b>	<p>Est indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un CBNPC exprimant PD-L1 (dans <math>\geq 50</math> % des 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"> <li>- un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radio-chimiothérapie ; ou</li> <li>- un CBNPC métastatique.</li> </ul> <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 <math>\geq 1</math> % 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"> <li>- un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie ; ou</li> <li>- un CBNPC métastatique.</li> </ul>
<b>nivolumab</b>	<p>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 <math>\geq 1</math> % et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'<i>EGFR</i> connue, ni de translocation <i>ALK</i> connue</p>
<b>tislelizumab</b>	<p>L'indication en combinaison concerne l'association au pemetrexed et une chimiothérapie contenant du platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer du poumon NACP non épidermoïde dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 <math>\geq 50</math> % des cellules tumorales, sans mutation positive <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i>, et qui présentent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un cancer du poumon NACP localement avancé et qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale ou à une chimioradiothérapie à base de platine ; ou</li> <li>- un cancer du poumon NACP métastatique.</li> </ul> <p>En monothérapie, l'indication porte sur le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon NACP localement avancé ou métastatique après un traitement antérieur à base de platine. Les patients atteints de cancer du poumon NACP avec mutation <i>EGFR</i> ou <i>ALK+</i> doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir le tislélizumab.</p> <p>(Avis du CHMP 23/02/2024, en attente de la publication par l'EMA)</p>
<b>Fusion impliquant <i>NTRK1/2/3</i></b>	
<b>larotrectinib</b>	<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"> <li>- ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère ; et</li> <li>- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante</li> </ul>
<b>Repotrectinib</b>	<p>Validation de la demande d'AMM pour repotrectinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique Ros1-Positif et des tumeurs solides Ntrk-Positives (dépêche du 2/01/2024, en attente de la publication par l'EMA)</p>

<b>Mutation saut d'exon 14 <i>c-MET</i></b>	
<b>capmatinib</b>	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.
<b>tepotinib</b>	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.
<b>Mutation activatrice de <i>HER2 (ERBB2)</i></b>	
<b>trastuzumab déroxutécan</b>	Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un CBNPC avec mutation activatrice du gène HER2 (ERBB2) nécessitant un traitement systémique après une chimiothérapie à base de platine associée ou non à une immunothérapie.

<b>Molécules</b>	<b>Libellé Autorisations d'accès précoces et compassionnels</b>
<b>Expression de PD-L1 (TPS)</b>	
<b>durvalumab</b>	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).
<b>nivolumab</b>	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'EGFR connue, ni de translocation ALK connue.
<b>Mutation d'<i>EGFR</i> exon 20</b>	
<b>mobocertinib</b>	<p>Patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) EGFR muté exon 20, stade métastatique et ayant préalablement reçu un traitement à base de sels de platine :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- préalablement traités par Mobocertinib et pour lesquels l'efficacité et la sécurité du traitement permettent de justifier sa poursuite ; ou</li> <li>- chez les patients ne pouvant bénéficier du Rybrevant.</li> </ul> <p><u>Information importante du 23/11/2023 :</u> Les initiations de traitement sont arrêtées. Les renouvellements ne sont assurés que pour les patients déjà en cours de traitement.</p>

<b>amivantamab</b>	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 (EGFR) par insertion dans l'exon 20, pour les patients non opérables
<b>Mutation <i>KRAS</i> G12C</b>	
<b>adagrasib (AAC)</b>	Cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique : en présence d'une mutation de <i>KRAS</i> p.G12C, ayant échappé à une seconde ligne de traitement par docetaxel ou non éligible à un traitement par docetaxel.  (Attention, risque potentiel d'effets indésirables cutanés sévères)
<b>Mutation avec saut de l'exon 14 <i>MET</i></b>	
<b>crizotinib</b>	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
<b>Amplification de <i>MET</i> ou surexpression de <i>c-MET</i></b>	
<b>telisotuzumab vedotin (AAC)</b>	CBNPC non squameux avancé/métastatique en rechute/réfractaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>- en situation d'impasse thérapeutique après 2 lignes de traitement ;</li> <li>- amplification <i>c-MET</i> ou surexpression <i>c-MET</i> caractérisée par IHC ;</li> <li>- absence de mutation <i>EGFR</i>.</li> </ul>
<b>Fusion de <i>ROS1</i></b>	
<b>reprotrectinib (AAC)</b>	Cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique <i>ROS1</i> -positif, chez des patients adultes ayant déjà reçu une première ligne de traitement par Crizotinib
<b>Fusion de <i>NTRK1/2/3</i></b>	
<b>reprotrectinib (AAC)</b>	Tumeurs solides exprimant une fusion du gène <i>NTRK1/2/3</i> , non résécables métastatiques ou localement avancées, chez des patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement.
<b>Fusion de <i>RET</i></b>	
<b>selpercatinib</b>	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints 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> uniquement en première ligne de traitement.

## **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 (CLIP<sup>2</sup> 2024-2029) est maintenue à jour sur la page suivante : [https://dataviz.e-cancer.fr/app/06-DATAVIZ\\_SCREEN/](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 multilocalisations y est disponible.

## Annexe 5. Recherche bibliographique (déc. 2023)

### 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 2023**

8 articles obtenus : trois articles n'ont pas été sélectionnés, car le stade investigué était IIIB-IV

5 articles sélectionnés et 1 article ajouté par les experts : *pas de résultat de nature à faire évoluer les recommandations internationales*

1. PMID: 37236398

Three-Year Safety, Tolerability, and Health-Related Quality of Life Outcomes of Adjuvant Osimertinib in Patients With Resected Stage IB to IIIA EGFR-Mutated NSCLC: Updated Analysis From the Phase 3 ADAURA Trial.

John T, Grohé C, Goldman JW, Shepherd FA, de Marinis F, Kato T, Wang Q, Su WC, Choi JH, Sriuranpong V, Melotti B, Fidler MJ, Chen J, Albayaty M, Stachowiak M, Taggart S, Wu YL, Tsuboi M, Herbst RS, Majem M. J Thorac Oncol. 2023 Sep;18(9):1209-1221. doi: 10.1016/j.jtho.2023.05.015. Epub 2023 May 24. PMID: 37236398 Free article. Clinical Trial.

2. PMID: 36863124

Osimertinib as neoadjuvant therapy in patients with EGFR-mutant resectable stage II-III lung adenocarcinoma (NEOS): A multicenter, single-arm, open-label phase 2b trial.

Lv C, Fang W, Wu N, Jiao W, Xu S, Ma H, Wang J, Wang R, Ji C, Li S, Wang Y, Yan S, Lu F, Pei Y, Liu Y, Yang Y. Lung Cancer. 2023 Apr;178:151-156. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.02.011. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36863124 Free article. Clinical Trial.

3. PMID: 36823150

Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: final overall survival analysis of the EMERGING-CTONG 1103 randomised phase II trial.

Zhong WZ, Yan HH, Chen KN, Chen C, Gu CD, Wang J, Yang XN, Mao WM, Wang Q, Qiao GB, Cheng Y, Xu L, Wang CL, Chen MW, Kang XZ, Yan WP, Liao RQ, Yang JJ, Zhang XC, Liu SY, Zhou Q, Wu YL. Signal Transduct Target Ther. 2023 Feb 24;8(1):76. doi: 10.1038/s41392-022-01286-3. PMID: 36823150 Free PMC article. Clinical Trial.

4. PMID: 36369159

Surgical results of the Lung Cancer Mutation Consortium 3 trial: A phase II multicenter single-arm study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab as neoadjuvant therapy in patients with stages IB-select IIIB resectable non-small cell lung cancer.

Rusch VW, Nicholas A, Patterson GA, Waqar SN, Toloza EM, Haura EB, Raz DJ, Reckamp KL, Merritt RE, Owen DH, Finley DJ, McNamee CJ, Blasberg JD, Garon EB, Mitchell JD, Doebele RC, Baciewicz F, Nagasaka M, Pass HI, Schulze K, Johnson A, Bunn PA, Johnson BE, Kris MG, Kwiatkowski DJ, Wistuba II, Chaft JE, Carbone DP, Lee JM. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Mar;165(3):828-839.e5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2022.10.007. Epub 2022 Oct 8. PMID: 36369159 Free PMC article. Clinical Trial.

5. PMID: 36355317

Icotinib, an EGFR tyrosine kinase inhibitor, as adjuvant therapy for patients with stage IIA-III A EGFR-mutant non-small-cell lung adenocarcinoma: a multicenter, open-label, single-arm, phase II study (ICAPE).

Qian K, Chen QR, He M, Wang ZT, Liu Y, Liang HG, Su ZY, Cui YS, Liu LJ, Zhang Y. Invest New Drugs. 2023 Feb;41(1):44-52. doi: 10.1007/s10637-022-01316-5. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36355317 Clinical Trial.

6. PMID: 36720083

Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, Kato T, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Yu CJ, Vu HV, Lu S, Lee KY, Mukhametshina G, Akewanlop C, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Urban D, Huang X, Bolanos A, Stachowiak M, Tsuboi M. J Clin Oncol. 2023 Apr 1;41(10):1830-1840. doi: 10.1200/JCO.22.02186. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36720083 Free PMC article. ClinicalTrial.

### **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 2023**

1 article obtenu

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

Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer.

Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, Winder T, Zukov R, Garbaos G, Gao S, Kuroda H, Ostoros G, Tran TV, You J, Lee KY, Antonuzzo L, Papai-Szekely Z, Akamatsu H, Biswas B, Spira A, Crawford J, Le HT, Aperghis M, Doherty GJ, Mann H, Fouad TM, Reck M; AEGEAN Investigators. N Engl J Med. 2023 Nov 2;389(18):1672-1684. doi: 10.1056/NEJMoa2304875. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37870974 Clinical Trial.

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 2023 - 2023**

1 article obtenu

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

Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III EGFR-Mutant NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC.

Naidoo J, Antonia S, Wu YL, Cho BC, Thiyagarajah P, Mann H, Newton M, Faivre-Finn C. J Thorac Oncol. 2023 May;18(5):657-663. doi: 10.1016/j.jtho.2023.02.009. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36841540 Free article. ClinicalTrial.

## **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 2023 – 2023**

15 articles obtenus : 9 articles n'ont pas été sélectionnés, car les essais ne sont pas basés sur le statut PD-L1,

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

1. PMID: 37467930

Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial.

Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, Chella A, Reck M, Goloborodko O, Huang M, Belleli R, McNally V, Srivastava MK, Bennett E, Gitlitz BJ, Wakelee HA. *Ann Oncol.* 2023 Oct;34(10):907-919. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37467930 Free article. Clinical Trial.

2. PMID: 37146754

Systemic and Intracranial Outcomes With First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic NSCLC and Baseline Brain Metastases From CheckMate 227 Part 1.

Reck M, Ciuleanu TE, Lee JS, Schenker M, Zurawski B, Kim SW, Mahave M, Alexandru A, Peters S, Pluzanski A, Caro RB, Linardou H, Burgers JA, Nishio M, Martinez-Marti A, Azuma K, Axelrod R, Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Borghaei H, O'Byrne KJ, Li L, Bushong J, Gupta RG, Grootendorst DJ, Eccles LJ, Brahmer JR. *J Thorac Oncol.* 2023 Aug;18(8):1055-1069. doi: 10.1016/j.jtho.2023.04.021. Epub 2023 May 3. PMID: 37146754 Free article. Clinical Trial.

3. PMID: 37169628

Rationale and Design of the Phase II ANTELOPE Study of Atezolizumab, Carboplatin and nab-Paclitaxel vs. Pembrolizumab, Platinum and Pemetrexed in TTF-1 Negative, Metastatic Lung Adenocarcinoma (AIO-TRK-0122).

Frost N, Bleckmann A, Griesinger F, Grohé C, Janning M, Kollmeier J, Reinmuth N, Sebastian M, Thomas M, Reck M. *Clin Lung Cancer.* 2023 Sep;24(6):568-572. doi: 10.1016/j.clcc.2023.04.009. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37169628 Clinical Trial.

4. PMID: 37676681

Durvalumab Plus Concurrent Radiotherapy for Treatment of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The DOLPHIN Phase 2 Nonrandomized Controlled Trial.

Tachihara M, Tsujino K, Ishihara T, Hayashi H, Sato Y, Kurata T, Sugawara S, Shiraishi Y, Teraoka S, Azuma K, Daga H, Yamaguchi M, Kodaira T, Satouchi M, Shimokawa M, Yamamoto N, Nakagawa K; West Japan Oncology Group (WJOG). *JAMA Oncol.* 2023 Nov 1;9(11):1505-1513. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.3309. PMID: 37676681 Clinical Trial.

5. PMID: 37548831

First-line nivolumab plus ipilimumab in metastatic non-small cell lung cancer: 5-year outcomes in Japanese patients from CheckMate 227 Part 1.

Nishio M, Ohe Y, Ikeda S, Yokoyama T, Hayashi H, Fukuhara T, Sato Y, Tanaka H, Hotta K, Sugawara S, Daga H, Okamoto I, Kasahara K, Naito T, Li L, Gupta RG, Bushong J, Mizutani H. Int J Clin Oncol. 2023 Oct;28(10):1354-1368. doi: 10.1007/s10147-023-02390-2. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37548831 Free PMC article. Clinical Trial.

6. PMID: 37557022

Pembrolizumab as first-line treatment for advanced NSCLC in older adults: A phase II clinical trial evaluating geriatric and quality-of-life outcomes.

Blanco R, Dómine M, González JL, Loutfi S, Alfaro J, Saldaña J, Rubio J, Campos B, Hidalgo J, Barba A, Márquez D, Martín M, Olaverri A, Nadal E. Lung Cancer. 2023 Sep;183:107318. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107318. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37557022 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 2023 – 2023**

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

11 articles sélectionnés et 1 ajout des experts : *pas de résultat de nature à faire évoluer les recommandations internationales.*

1. PMID: 36720083

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, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, Kato T, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Yu CJ, Vu HV, Lu S, Lee KY, Mukhametshina G, Akewanlop C, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Urban D, Huang X, Bolanos A, Stachowiak M, Tsuboi M. J Clin Oncol. 2023 Apr 1;41(10):1830-1840. Doi: 10.1200/JCO.22.02186. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36720083 Free PMC article. Clinical Trial.

2. PMID : 36841540

Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III EGFR-Mutant NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC.

Naidoo J, Antonia S, Wu YL, Cho BC, Thiyagarajah P, Mann H, Newton M, Faivre-Finn C. J Thorac Oncol. 2023 May;18(5):657-663. Doi: 10.1016/j.jtho.2023.02.009. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36841540 Free article. Clinical Trial.

3. PMID: 36801605

Atezolizumab with or without bevacizumab and platinum-pemetrexed in patients with stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutation, ALK rearrangement or ROS1 fusion progressing after targeted therapies: A multicentre phase II open-label non-randomised study GFPC 06-2018.

Bylicki O, Tomasini P, Radj G, Guisier F, Monnet I, Ricordel C, Bigay-Game L, Geier M, Chouaid C, Daniel C, Swalduz A, Toffart AC, Doubre H, Peloni JM, Moreau D, Subtil F, Grellard JM, Castera M, Clarisse B, Martins-Lavinias PH, Decroisette C, Greillier L; GFPC. Eur J Cancer. 2023 Apr;183:38-48. Doi: 10.1016/j.ejca.2023.01.014. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36801605 Free article. Clinical Trial.

4. PMID: 37156249

Sintilimab plus chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer with disease progression after EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): second interim analysis from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.

Lu S, Wu L, Jian H, Cheng Y, Wang Q, Fang J, Wang Z, Hu Y, Han L, Sun M, Miao L, Ding C, Cui J, Wang K, Li B, Li X, Ye F, Liu A, Pan Y, Cang S, Zhou H, Sun X, Shen Y, Wang S, Zhang W, He Y. *Lancet Respir Med.* 2023 Jul;11(7):624-636. Doi: 10.1016/S2213-2600(23)00135-2. Epub 2023 May 5. PMID: 37156249 Clinical Trial.

5. PMID: 37105304

EGFR-TKIs plus stereotactic body radiation therapy (SBRT) for stage IV Non-small cell lung cancer (NSCLC): A prospective, multicenter, randomized, controlled phase II study.

Peng P, Gong J, Zhang Y, Zhou S, Li Y, Han G, Meng R, Chen Y, Yang M, Shen Q, Chu Q, Xia S, Zhang P, Zhang L, Chen Y, Zhang L. *Radiother Oncol.* 2023 Jul;184:109681. Doi: 10.1016/j.radonc.2023.109681. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37105304 Free article. Clinical Trial.

6. PMID: 37451930

Phase II Randomized Trial of Carboplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab With and Without Atezolizumab in Stage IV Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Harbor a Sensitizing EGFR Mutation or Have Never Smoked.

Bodor JN, Patel JD, Wakelee HA, Levy BP, Borghaei H, Pellini B, Costello MR, Dowell JE, Finley G, Huang CH, Neal JW, Nieva JJ, Puri S, Socinski MA, Thomas C, Ross EA, Litwin S, Clapper ML, Treat J. *Clin Lung Cancer.* 2023 Nov;24(7):e242-e246. Doi: 10.1016/j.clcc.2023.05.003. Epub 2023 May 11. PMID: 37451930 Clinical Trial.

7. PMID: 37537219

Neoadjuvant Afatinib for stage III EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a phase II study.

Bian D, Sun L, Hu J, Duan L, Xia H, Zhu X, Sun F, Zhang L, Yu H, Xiong Y, Huang Z, Zhao D, Song N, Yang J, Bao X, Wu W, Huang J, He W, Zhu Y, Jiang G, Zhang P. *Nat Commun.* 2023 Aug 3;14(1):4655. Doi: 10.1038/s41467-023-40349-z. PMID: 37537219 Free PMC article. Clinical Trial.

8. PMID: 37244266

Befotertinib (D-0316) versus icotinib as first-line therapy for patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, randomised phase 3 study.

Lu S, Zhou J, Jian H, Wu L, Cheng Y, Fan Y, Fang J, Chen G, Zhang Z, Lv D, Jiang L, Wu R, Jin X, Zhang X, Zhang J, Xie C, Sun G, Huang D, Cui J, Guo R, Han Z, Chen Z, Liang J, Zhuang W, Hu X, Zang A, Zhang Y, Cang S, Lan Y, Chen X, Liu L, Li X, Chen J, Ma R, Guo Y, Sun P, Tian P, Pan Y, Liu Z, Cao P, Ding L, Wang Y, Yuan X, Wu P. *Lancet Respir Med.* 2023 Oct;11(10):905-915. Doi: 10.1016/S2213-2600(23)00183-2. Epub 2023 May 24. PMID: 37244266 Clinical Trial.

9. PMID: 37329423

Efficacy and Tolerability of Ramucirumab Plus Erlotinib in Taiwanese Patients with Untreated, Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated, Stage IV Non-small Cell Lung Cancer in the RELAY Study.

Chiu CH, Lin MC, Wei YF, Chang GC, Su WC, Hsia TC, Su J, Wang AK, Jen MH, Puri T, Shih JY. *Target Oncol.* 2023 Jul;18(4):505-515. Doi: 10.1007/s11523-023-00975-5. Epub 2023 Jun 17. PMID: 37329423 Free PMC article. Clinical Trial.

10. PMID: 37344331

Alternating Therapy With Osimertinib and Afatinib Blockades EGFR Secondary Mutation in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Single-Arm Phase II Trial.

Yonesaka K, Hayashi H, Nakamura A, Sato Y, Azuma K, Sakata S, Tachihara M, Ikeda S, Yokoyama T, Ito K, Yano Y, Matsumoto H, Daga H, Hata A, Sakai K, Chiba Y, Nishio K, Yamamoto N, Nakagawa K. Clin Lung Cancer. 2023 Sep;24(6):519-527.e4. doi: 10.1016/j.clcc.2023.05.008. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37344331 Clinical Trial.

11. PMID: 36905787

A single-arm, multicenter, phase II trial of osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor exon 18 G719X, exon 20 S768I, or exon 21 L861Q mutations.

Villaruz LC, Wang X, Bertino EM, Gu L, Antonia SJ, Burns TF, Clarke J, Crawford J, Evans TL, Friedland DM, Otterson GA, Ready NE, Wozniak AJ, Stinchcombe TE. ESMO Open. 2023 Apr;8(2):101183. Doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101183. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36905787 Free PMC article. Clinical Trial.

12. PMID: 37870976

Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, Kitazono S, Thiagarajan M, Goldman JW, Sabari JK, Sanborn RE, Mansfield AS, Hung JY, Boyer M, Popat S, Mourão Dias J, Felip E, Majem M, Gumus M, Kim SW, Ono A, Xie J, Bhattacharya A, Agrawal T, Shreeve SM, Knoblauch RE, Park K, Girard N; PAPILLON Investigators. N Engl J Med. 2023 Nov 30;389(22):2039-2051. doi: 10.1056/NEJMoa2306441. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870976 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 2023 – 2023**

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

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

1. PMID: 36801605

Atezolizumab with or without bevacizumab and platinum-pemetrexed in patients with stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutation, ALK rearrangement or ROS1 fusion progressing after targeted therapies: A multicentre phase II open-label non-randomised study GFPC 06-2018.

Bylicki O, Tomasini P, Radj G, Guisier F, Monnet I, Ricordel C, Bigay-Game L, Geier M, Chouaid C, Daniel C, Swalduz A, Toffart AC, Doubre H, Pelsoni JM, Moreau D, Subtil F, Grellard JM, Castera M, Clarisse B, Martins-Lavinias PH, Decroisette C, Greillier L; GFPC. Eur J Cancer. 2023 Apr;183:38-48. doi: 10.1016/j.ejca.2023.01.014. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36801605 Free article. Clinical Trial.

#### 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 2023 – 2023**

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*

1. PMID: 36801605

Atezolizumab with or without bevacizumab and platinum-pemetrexed in patients with stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutation, ALK rearrangement or ROS1 fusion progressing after targeted therapies: A multicentre phase II open-label non-randomised study GFPC 06-2018.

Bylicki O, Tomasini P, Radj G, Guisier F, Monnet I, Ricordel C, Bigay-Game L, Geier M, Chouaid C, Daniel C, Swalduz A, Toffart AC, Doubre H, Pelsoni JM, Moreau D, Subtil F, Grellard JM, Castera M, Clarisse B, Martins-Lavinias PH, Decroisette C, Greillier L; GFPC. Eur J Cancer. 2023 Apr;183:38-48. doi: 10.1016/j.ejca.2023.01.014. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36801605 Free article. Clinical Trial.

#### 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 2023 – 2023**

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

0 article sélectionné

#### 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 2023 – 2023**

Pas d'articles obtenus

#### Recherche du statut *HER2/ERBB2*

**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 2023 – 2023**

4 articles obtenus

4 articles sélectionnés : le premier article a permis l'obtention d'une AMM pour le trastuzumab-deruxtecan, le remboursement n'a pas encore été évalué en France, mais l'article est déjà pris en compte dans les recommandations internationales.

1. PMID: 37694347

Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial.

Goto K, Goto Y, Kubo T, Ninomiya K, Kim SW, Planchard D, Ahn MJ, Smit EF, de Langen AJ, Pérol M, Pons-Tostivint E, Novello S, Hayashi H, Shimizu J, Kim DW, Kuo CH, Yang JC, Pereira K, Cheng FC, Taguchi A, Cheng Y, Feng W, Tsuchihashi Z, Jänne PA. 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.

2. PMID: 37488286

First-line pyrotinib in advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer: a patient-centric phase 2 trial.

Liu SM, Tu HY, Wei XW, Yan HH, Dong XR, Cui JW, Zhou Z, Xu CR, Zheng MY, Li YS, Wang Z, Bai XY, Li AN, Sun YL, Huang J, Lin JX, Ke EE, Xu BF, Lu C, Du Y, Chen Y, Ma R, Wang BH, Cang SD, Wang BC, Chen HJ, Yang JJ, Li Y, Zhou Q, Wu YL. Nat Med. 2023 Aug;29(8):2079-2086. doi: 10.1038/s41591-023-02461-x. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37488286 Clinical Trial.

3. PMID: 37315265

Pertuzumab Plus Trastuzumab in Patients With Lung Cancer With ERBB2 Mutation or Amplification: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry Study.

Ganti AK, Rothe M, Mangat PK, Garrett-Mayer E, Dib EG, Duviolier HL, Ahn ER, Behl D, Borghaei H, Balmanoukian AS, Gaba A, Li R, Osei-Boateng K, Thota R, Grantham GN, Gregory A, Halabi S, Schilsky RL. JCO Precis Oncol. 2023 Jun;7:e2300041. doi: 10.1200/PO.23.00041. PMID: 37315265 Clinical Trial.

4. PMID: 36958688

Poziotinib in Treatment-Naive NSCLC Harboring HER2 Exon 20 Mutations: ZENITH20-4, A Multicenter, Multicohort, Open-Label, Phase 2 Trial (Cohort 4).

Cornelissen R, Prelaj A, Sun S, Baik C, Wollner M, Haura EB, Mamdani H, Riess JW, Cappuzzo F, Garassino MC, Heymach JV, Socinski MA, Leu SY, Bhat G, Lebel F, Le X; ZENITH20-4 Investigators. J Thorac Oncol. 2023 Aug;18(8):1031-1041. doi: 10.1016/j.jtho.2023.03.016. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36958688 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 2023 – 2023**

3 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 2023 – 2023**

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 2023 – 2023**

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

0 article sélectionné

## **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, Generi Biotech, Id solutions, Illumina, Invitae, Launch Diagnostics, Qiagen, Roche Diagnostics, Sigma Aldrich, Stilla Technologies, Thermofisher, Pentabase, Precigenome, Sophia Genetic, Twist Bioscience...

**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 : INCa  
ISBN: 978-2-38559-126-7  
ISBN net: 978-2-38559-127-4

DÉPÔT LÉGAL MARS 2025

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**