

MARS 2026

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Synthèse

TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE AVEC ADDICTION ONCOGÉNIQUE (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, RET)

TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE AVEC ADDICTION ONCOGÉNIQUE (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, RET)

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.

La coordination scientifique de l'élaboration de ces recommandations a été réalisée par l'INCa.

La Société de pneumologie de langue française (SPLF) et le Groupe d'oncologie de langue française (GOLF), l'Association française des infirmier(es) de cancérologie (AFIC), le Groupe français de pneumo-cancérologie (GFPC), le Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO), l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT), la Société française de biologie clinique (SFBC), la Société française du cancer (SFC), la Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (SFCTCV), la Société francophone d'onco-gériatrie (SoFOG), la Société française de pathologie (SFP), la Société française de pharmacie clinique (SFPC), la Société française de pharmacie oncologique (SFPO), la Société française de radiologie (SFR), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), les dispositifs spécifiques régionaux du cancer (DSRC), et la Ligue contre le cancer ont été associés à ce travail.

Les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2^o de l'article L.1415-2 du code de la santé publique et a été soumis en commission des expertises de l'Institut national du cancer le 18/03/2026.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2026-23 en date du 07/04/2026, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut¹.

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

Ce document doit être cité comme suit : © Traitements de 1^{re} ligne du CBNPC métastatique avec addiction oncogénique (EGFR, ALK, ROS1, BRAFV600E, RET) / Synthèse, collection « Recommandations et référentiels », Institut national du cancer, mars 2026.

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

LISTE DES ABRÉVIATIONS	4
INTRODUCTION	5
OBJECTIFS ET CIBLES	6
PRÉAMBULE	7
RECOMMANDATIONS	8
TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE L'EGFR	8
TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ALK	9
TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ROS1	10
TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE BRAF V600E	11
TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE RET	11
ARBRE DE DÉCISION. TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DES CBNPC AU STADE MÉTASTATIQUE, AVEC ADDICTION ONCOGÉNIQUE	12
MÉTHODE	14
GROUPE DE TRAVAIL, COORDINATION ET EXPERTS RELECTEURS	16

LISTE DES ABRÉVIATIONS

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

ALK : *anaplastic lymphoma kinase*

AMM : autorisation de mise sur le marché

BRAF : *B-Raf proto-oncogene*

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CNHIM : Centre national hospitalier d'information sur le médicament

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

DPI : déclaration publique d'intérêts

DSRC : dispositif spécifique régional du cancer

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR : *epidermal growth factor receptor*

EMA : Agence européenne des médicaments (*European Medicine Agency*)

FIAC : Filière Intelligence Artificielle & Cancers

HAS : Haute Autorité de santé

IDE : infirmier(e) diplômé(e) d'État

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

MEK : *mitogen-activated protein kinase kinase*

PS : indice de performance (*performance status*)

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RET : *RET (rearranged during transfection) proto-oncogene*

ROS1 : *ROS proto-oncogene 1*

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*)

INTRODUCTION

Les cancers bronchopulmonaires représentent les 3^e cancers les plus fréquents en termes d'incidence sur le territoire français. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués a été estimé à 52 777 en 2023, avec une incidence plus importante chez les hommes (33 438) que chez les femmes (19 339). Si le nombre de nouveaux cas se stabilise depuis plusieurs années dans la population masculine, il est en forte progression dans la population féminine avec une hausse des diagnostics de 4,3 % par an entre 2010 et 2023¹.

Les cancers bronchopulmonaires font partie des cancers dits « de mauvais pronostic » et représentent la 1^{re} cause de décès par cancer en France¹. Concernant les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent 85 % des cas de cancers bronchopulmonaires, la survie nette à 5 ans chez les patients diagnostiqués entre 2010 et 2015 était de 23 % pour les adénocarcinomes et de 21 % pour les carcinomes épidermoïdes^{2,3}.

Le stade au diagnostic constitue un facteur pronostique majeur. Malheureusement, ces cancers demeurent le plus souvent diagnostiqués à un stade avancé : selon une étude de cohorte prospective (KBP 2020) menée sur 8 999 patients ayant reçu un diagnostic de CBNPC pendant l'année 2020 en France, 57,6 % présentaient un stade métastatique d'emblée⁴.

Néanmoins, des résultats encourageants ont été observés ces dernières années, avec notamment un taux de survie globale à 3 ans ayant quintuplé entre 2000 (4,7 %) et 2020 (21,3 %) chez les patients présentant un adénocarcinome bronchopulmonaire métastatique (étude KBP-2020)⁵. De manière associée, la mise en évidence de biomarqueurs et d'altérations moléculaires au niveau des cellules cancéreuses a permis non seulement de mieux comprendre les mécanismes ayant participé au développement de la maladie, mais aussi de développer des thérapies qui constituent le socle d'une médecine de plus en plus personnalisée en oncologie thoracique. C'est notamment le cas des thérapies ciblées qui, pour les formes avec addiction oncogénique, ont permis de redéfinir les protocoles thérapeutiques dès la 1^{re} ligne de traitement.

Le sujet et le chapitrage de la présente expertise ont été identifiés par la Société de pneumologie de langue française (SPLF).

Ce document reprend les conduites à tenir cliniques issues de l'expertise. L'intégralité des éléments de l'expertise est détaillée dans le thésaurus, disponible au téléchargement sur le site de l'Institut national du cancer (cancer.fr).

Des recommandations de bonnes pratiques cliniques concernant les CBNPC au stade métastatique sans addiction oncogénique ont été publiées en 2025⁶.

¹ Institut national du cancer. Panorama des cancers en France, édition 2025.

² Institut national du cancer. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Poumon, cancers épidermoïdes. Mars 2021. Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim.

³ Institut national du cancer. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Poumon, adénocarcinomes. Mars 2021. Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim.

⁴ Debieuvre D *et al.* Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000–2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2022;22:100492.

⁵ Debieuvre D *et al.* Survival of Patients with Lung Adenocarcinoma Diagnosed in 2000, 2010, and 2020. *NEJM Evidence*. 2025;4(7):EVIDoA2400443.

⁶ Institut national du cancer. Traitements de 1^{re} ligne du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique. Collection « Recommandations et référentiels ». Décembre 2024.

OBJECTIFS ET CIBLES

Face aux nombreuses évolutions thérapeutiques apportées ces dernières années dans la prise en soins des CBNPC, la SPLF a sollicité l'Institut national du cancer afin de produire des recommandations de bonnes pratiques cliniques actualisées.

Ces recommandations ont pour objectif de définir et d'actualiser les stratégies thérapeutiques, en lien avec les nouveaux traitements disponibles et sur la base des nouvelles données publiées, afin de disposer au niveau national de conduites à tenir cliniques consensuelles et à jour dans le cadre de la 1^{re} ligne de traitement des CBNPC métastatiques avec addiction oncogénique.

Ces recommandations concernent les patients adultes présentant un CBNPC diagnostiqué au stade métastatique, avec une addiction oncogénique EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E ou RET et non prétraités par un traitement systémique.

Elles sont destinées aux professionnels de santé qui prescrivent et/ou réalisent les traitements et aux professionnels impliqués dans le parcours de soins de ces patients, notamment les pneumo-oncologues, oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, chirurgiens, radiologues, anatomopathologistes, biologistes et pharmaciens hospitaliers.

Il est rappelé que les recommandations ne permettent pas d'envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient, alimentés par les avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

La participation des patients à des essais cliniques doit être encouragée. La mise en œuvre d'études permettant de répondre aux questions pour lesquelles la littérature scientifique disponible est encore parcellaire doit également être encouragée.

Le recours aux différentes ressources en soins oncologiques de support, au médecin généraliste, à des équipes spécialisées en soins de support et aux autres professionnels de premier recours (tabacologue, diététicien, pharmacien, IDE, travailleur social, psychiatre/psychologue, kinésithérapeute, professionnel de santé diplômé en sexologie, etc.) doit être suffisamment précoce et anticipé. Ce souci d'anticipation doit être régulier pour le soulagement des symptômes physiques (douleurs liées à la tumeur, aux traitements ou à des métastases, asthénie, dénutrition, troubles de la sexualité, etc.) et des souffrances psychologiques, sociofamiliales et existentielles.

Le répertoire des spécialités de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) contient les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et y recense les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-autorisation de mise sur le marché (AMM), ainsi que les règles de bon usage des médicaments. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments⁷ ou sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA)⁸.

La liste exhaustive des interactions médicamenteuses des classes thérapeutiques citées dans cette expertise peut être consultée sur le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM⁹.

⁷ La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

⁹ Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable via le lien suivant : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

En cas d'effet indésirable, d'erreur médicamenteuse ou de mésusage d'un médicament, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM¹⁰ (rubrique « déclarer un effet indésirable ») ou bien sur le site du ministère de la Santé, des Familles, de l'Autonomie et des Personnes handicapées¹¹.

L'Institut national du cancer publie également des référentiels de prévention et de gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux. Les référentiels « Médicaments ciblant EGFR : erlotinib, géfitinib, afatinib » et « Médicaments ciblant ALK : crizotinib, céritinib », publiés en 2016, concernent plusieurs médicaments pouvant intervenir dans les traitements des CBNPC métastatiques avec ces altérations ciblées. Ces référentiels à destination des professionnels de santé sont disponibles sur le site cancer.fr (rubrique « Médicaments anticancéreux »)¹².

Enfin, le détail des protocoles de chimiothérapie est disponible notamment dans les référentiels régionaux de bonnes pratiques cliniques et sur la base de données OncoThériaque (au service de la Société française de pharmacie oncologique (SFPO) et du Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM)).

PRÉAMBULE

RAPPEL DU CADRE RÉGLEMENTAIRE

Les conduites à tenir cliniques présentées dans cette synthèse ont été formulées en prenant en compte les données de la littérature et l'accès aux médicaments en pratique clinique. Les stratégies thérapeutiques ne disposant pas d'une AMM ou ayant reçu un avis défavorable au remboursement de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) ne peuvent pas faire l'objet de recommandations de l'Institut national du cancer pour la prise en soins des patients sur le territoire français.

DÉFINITIONS GÉNÉRALES

Classification utilisée pour la définition du stade métastatique

La 9^e édition de la classification TNM est utilisée. Le stade métastatique correspond au stade IV tel que défini dans la classification et regroupe les stades IV-A (tout M1a et M1b) et IV-B (tout M1c1 et M1c2).

Échelle utilisée pour les indices de performance

Les indices de performance (ou « *performance status* », PS) décrits dans cette synthèse correspondent aux grades de l'échelle d'indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

¹⁰ <https://ansm.sante.fr>

¹¹ <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

¹² www.cancer.fr/professionnels-de-sante/recommandations-et-aide-a-la-pratique/medicaments-anticancereux/prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables

RECOMMANDATIONS

LÉGENDE

- Conduites à tenir recommandées
- Conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

RAPPELS

- Le groupe de travail rappelle que les interactions médicamenteuses associées aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) doivent être identifiées, avec une vigilance particulière chez les sujets âgés ou avec des comédications¹³. Une conciliation des traitements médicamenteux est à proposer aux patients avant l'initiation du traitement de 1^{re} ligne, si le processus est mis en place dans l'établissement de santé.
- Le groupe de travail rappelle que la participation des patients à des essais cliniques dédiés doit être encouragée.
- Le groupe de travail rappelle l'importance de la décision médicale partagée avec le patient dans le choix de la stratégie thérapeutique.

TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE L'EGFR

RAPPEL

- Le groupe de travail rappelle que ces recommandations de bonnes pratiques cliniques portent sur **les populations avec la situation clinique la plus favorable (< 75 ans, PS 0-1, sans comorbidité limitante)**. Des conduites à tenir cliniques sont également proposées pour le traitement des patients âgés ou avec un PS ≥ 2 (dernier bloc de recommandations).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE MUTATION COMMUNE DE L'EGFR (DÉLÉTION DE L'EXON 19 ET MUTATION L858R DANS L'EXON 21)

- L'association osimertinib/sels de platine/pemetrexed ou l'association amivantamab/lazertinib sont recommandées en 1^{re} intention (Grade A)^{14,15}. Les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandations sur la stratégie à privilégier en 1^{re} ligne entre ces deux schémas thérapeutiques.
- L'osimertinib en monothérapie est recommandé en 1^{re} intention en cas d'inéligibilité ou d'impossibilité d'accès à l'association osimertinib/sels de platine/pemetrexed ou à l'association amivantamab/lazertinib (Grade A).

¹³ Les interactions médicamenteuses associées aux produits cités dans cette expertise peuvent être retrouvées dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de chaque molécule et dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

¹⁴ L'association osimertinib/sels de platine/pemetrexed bénéficie d'une AMM en 1^{re} ligne de traitement et n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence de la HAS à la date de validation de ces recommandations. Il est à souligner que le pemetrexed n'est pas inscrit sur la liste en sus dans le cadre de cette association.

¹⁵ L'association amivantamab/lazertinib bénéficie d'une AMM en 1^{re} ligne de traitement et **ne bénéficie pas d'un remboursement** à la date de validation de ces recommandations (**avis favorable au remboursement** de la Commission de la Transparence de la HAS délivré le 16 juillet 2025).

- Le groupe de travail émet un point de vigilance en regard du profil de tolérance des associations osimertinib/sels de platine/pemetrexed et amivantamab/lazertinib par rapport au profil de tolérance de l'osimertinib en monothérapie et encourage la mise en place d'une stratégie prophylactique pour prévenir et/ou réduire les toxicités associées à ces traitements (Avis d'experts).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE MUTATION DE L'EGFR PAR INSERTION DANS L'EXON 20

- L'association amivantamab/carboplatine/pemetrexed est recommandée en 1^{re} intention (Grade A)¹⁶.
- Le groupe de travail émet un point de vigilance en regard du profil de tolérance de l'association amivantamab/carboplatine/pemetrexed et encourage la mise en place d'une stratégie prophylactique pour prévenir et/ou réduire les toxicités associées à ce traitement (Avis d'experts).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE AUTRE MUTATION NON COMMUNE DE L'EGFR (NOTAMMENT G719X, L861Q, S768I)

- L'afatinib en monothérapie (Grade B) ou l'osimertinib en monothérapie (Grade C) peuvent être proposés en 1^{re} intention.
- Une discussion au cas par cas en RCP est recommandée pour la question de la stratégie à privilégier entre l'afatinib et l'osimertinib, en fonction de la mutation non commune de l'EGFR identifiée. L'avis d'une équipe de biologie moléculaire (RCP de biologie moléculaire si accessible) est encouragé (Avis d'experts).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS (≥ 75 ANS) OU AVEC UN PS ≥ 2 PRÉSENTANT UNE MUTATION DE L'EGFR

- Une discussion au cas par cas en RCP et avec le patient est recommandée afin d'évaluer le ratio bénéfice-risque des traitements de 1^{re} ligne et d'identifier la stratégie thérapeutique à privilégier.
- Avant l'initiation du traitement anticancéreux et au cours du suivi, un repérage de la fragilité gériatrique doit être réalisé chez les patients âgés de 75 ans ou plus en utilisant les outils disponibles validés, parmi lesquels les outils G8, VES 13 et FOG. En fonction des résultats, et si cette dernière est rapidement accessible, une évaluation oncogériatrique est recommandée pour valider la faisabilité du traitement de 1^{re} ligne et le schéma posologique.

TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ALK

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN RÉARRANGEMENT DE ALK

- Un ITK anti-ALK de 3^e génération (lorlatinib (Grade A)) ou de 2^e génération (alectinib (Grade A), brigatinib (Grade B)) est recommandé en 1^{re} intention.
- En l'absence de données comparatives issues des essais cliniques randomisés, le choix du traitement doit tenir compte des caractéristiques cliniques du patient, de l'extension de la maladie et du profil de tolérance spécifique de chaque ITK (Avis d'experts).

¹⁶ À la date de validation de ces recommandations, l'association amivantamab/carboplatine/pemetrexed dispose d'un accès précoce post-AMM (octroyé le 11 juillet 2024, renouvelé le 24 juillet 2025).

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN RÉARRANGEMENT DE ALK ET DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

- Les recommandations établies pour la population générale s'appliquent : un ITK anti-ALK de 3^e génération (lorlatinib (Grade A)) ou de 2^e génération (alectinib (Grade A), brigatinib (Grade B)) est recommandé en 1^{re} intention.
- En l'absence de données comparatives issues des essais cliniques randomisés, le choix du traitement doit tenir compte des caractéristiques cliniques du patient, de l'extension de la maladie et du profil de tolérance spécifique de chaque ITK. Le groupe de travail rappelle les résultats d'efficacité intracrânienne du lorlatinib (Avis d'experts).

TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE ROS1

Les recommandations présentées dans ce chapitre tiennent compte de la synthèse de la littérature et des stratégies thérapeutiques disponibles en France à la date de validation de cette synthèse.

Ces dernières reposent sur les spécialités suivantes :

- **Pour les doublets de chimiothérapie à base de sels de platine** : les doublets carboplatine/paclitaxel, cisplatine/paclitaxel, carboplatine/gemcitabine, cisplatine/gemcitabine, carboplatine/vinorelbine, cisplatine/vinorelbine, carboplatine/docétaxel, cisplatine/docétaxel (formes épidermoïdes et non épidermoïdes) et les doublets carboplatine/pemetrexed et cisplatine/pemetrexed (formes non épidermoïdes).
- **Pour les anti-VEGF** : le bevacizumab (formes non épidermoïdes).

Le détail des protocoles de chimiothérapie est disponible notamment dans les référentiels régionaux de bonnes pratiques cliniques et les publications du CNHIM.

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN RÉARRANGEMENT DE ROS1

- En l'absence d'accès aux ITK anti-ROS1 en 1^{re} ligne¹⁷, l'inclusion dans un essai clinique est recommandée en 1^{re} intention (Avis d'experts).
- Un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine peut être proposé en 1^{re} intention¹⁸, sans adjonction d'immunothérapie (Avis d'experts).
- L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie de 1^{re} ligne peut être proposée chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde et en l'absence de contre-indication¹⁸.
- L'immunothérapie, en monothérapie ou en association à la chimiothérapie, n'est pas recommandée (Avis d'experts).

¹⁷ Les trois ITK disposant d'une AMM en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique avec un réarrangement de ROS1 (crizotinib, entrectinib et repotrectinib) **ne sont pas remboursés dans cette indication**. La CT de la HAS a émis un **avis défavorable au remboursement en 1^{re} ligne pour le crizotinib** lors de l'évaluation du 13 mai 2020 (avis favorable au remboursement uniquement en 2^e ligne et plus) (avis consultable sur : www.has-sante.fr/jcms/p_3184923/fr/xalkori-crizotinib). La CT de la HAS a émis un **avis défavorable au remboursement en 1^{re} ligne pour l'entrectinib** lors de l'évaluation du 21 juillet 2021 (avis consultable sur : www.has-sante.fr/jcms/p_3282234/fr/rozlytrek-entrectinib-cbnpnc). L'évaluation du repotrectinib était en cours à la date de validation de ces recommandations.

¹⁸ Institut national du cancer. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015. Les conduites à tenir cliniques associées ne sont pas assorties d'un grade car ce document est un référentiel, type d'expertise pour lequel la méthodologie d'élaboration ne prévoit ni niveaux de preuves, ni grades.

TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE BRAF V600E

Les recommandations présentées dans ce chapitre tiennent compte de la synthèse de la littérature et des stratégies thérapeutiques disponibles en France à la date de validation de cette synthèse.

Ces dernières reposent sur les spécialités suivantes :

- **Pour les immunothérapies administrées en monothérapie** : le pembrolizumab, le cemiplimab et l'atezolizumab (formes épidermoïdes et non épidermoïdes).
- **Pour les associations d'immunothérapie et de chimiothérapie** : l'association pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed (formes non épidermoïdes) et l'association pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel (formes épidermoïdes).
- **Pour les doublets de chimiothérapie à base de sels de platine** : les doublets carboplatine/paclitaxel, cisplatine/paclitaxel, carboplatine/gemcitabine, cisplatine/gemcitabine, carboplatine/vinorelbine, cisplatine/vinorelbine, carboplatine/docétaxel, cisplatine/docétaxel (formes épidermoïdes et non épidermoïdes) et les doublets carboplatine/pemetrexed et cisplatine/pemetrexed (formes non épidermoïdes).
- **Pour les anti-VEGF** : le bevacizumab (formes non épidermoïdes).

Le détail des protocoles de chimiothérapie est disponible notamment dans les référentiels régionaux de bonnes pratiques cliniques et les publications du CNHIM.

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE MUTATION DE BRAF V600E

- En l'absence d'accès à une association anti-BRAF/anti-MEK¹⁹, l'inclusion dans un essai clinique est recommandée en 1^{re} intention (Avis d'experts).
- En cas d'impossibilité d'inclusion dans un essai clinique, le traitement standard de 1^{re} ligne des CBNPC sans addiction oncogénique est recommandé en 1^{re} intention : immunothérapie en monothérapie, association de chimiothérapie et d'immunothérapie ou doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, en fonction du niveau d'expression de PD-L1, des caractéristiques du patient, de l'extension de sa maladie et de son éligibilité à l'immunothérapie (Grade C)²⁰.

TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UN RÉARRANGEMENT DE RET

TRAITEMENT DE 1^{RE} LIGNE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN RÉARRANGEMENT DE RET

- Le selpercatinib est recommandé en 1^{re} intention (Grade A).

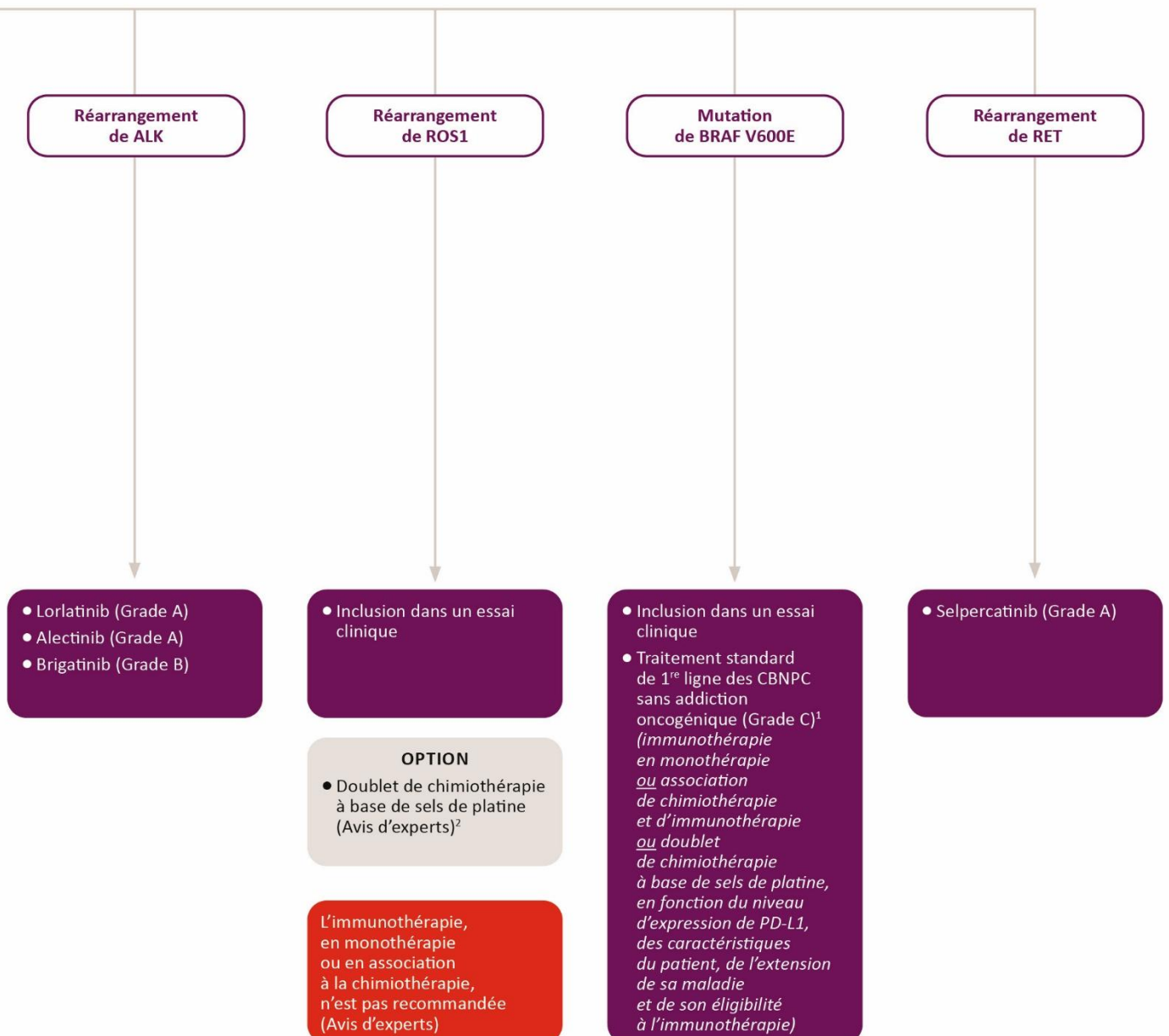
¹⁹ Les deux associations anti-BRAF/anti-MEK disposant d'une AMM en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de BRAF V600E (encorafenib/binimetinib et dabrafenib/trametinib) **ne sont pas remboursées dans cette indication**. La Commission de la Transparence de la HAS a émis un **avis défavorable au remboursement en 1^{re} ligne** pour l'association encorafenib/binimetinib lors de l'évaluation du 5 novembre 2025 (avis consultable sur : www.has-sante.fr/jcms/p_3737643/fr/braftovi-/mektovi-encorafenib-/binimetinib-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules) et pour l'association dabrafenib/trametinib lors de l'évaluation du 7 mars 2018 et de la réévaluation du 8 janvier 2020 (avis consultable sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146424/fr/tafinlar-mekinist-trametinib/-dabrafenib).

²⁰ Institut national du cancer. Traitements de 1^{re} ligne du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique. Collection « Recommandations et référentiels ». Décembre 2024.

Légendes

1. Institut national du cancer. Traitements de 1^{re} ligne du CBNPC métastatique sans addiction oncogénique. Collection « Recommandations et référentiels ». Décembre 2024.
2. Institut national du cancer. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015.

* Avant l'initiation du traitement anticancéreux et au cours du suivi, un repérage de la fragilité gériatrique doit être réalisé en utilisant les outils disponibles validés, parmi lesquels les outils G8, VES 13 et FOG. Selon les résultats, une évaluation oncogériatrique est recommandée pour valider la faisabilité du traitement de 1^{re} ligne et le schéma posologique.



MÉTHODE

ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS

La méthode d'élaboration des recommandations est détaillée dans le thésaurus, disponible au téléchargement sur le site de l'Institut national du cancer (cancer.fr).

Elle a reposé :

- sur l'analyse critique des données scientifiques les plus récentes et de plus haut niveau de preuve scientifique disponibles, permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- et sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Pour le chapitre 1 « Traitement des patients avec une mutation de l'EGFR », une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2015 et le 7 juillet 2025.

Pour les chapitres 2 à 5 « Traitement des patients avec un réarrangement de ALK », « Traitement des patients avec un réarrangement de ROS1 », « Traitement des patients avec une mutation de BRAF V600E » et « Traitement des patients avec un réarrangement de RET », une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2015 et le 2 octobre 2025.

Quelques références majeures plus récentes ont été ajoutées à la synthèse des données au cours de la production des recommandations.

La recherche bibliographique, l'analyse de la littérature et la synthèse des données scientifiques ont été réalisées par l'Institut national du cancer, avec l'appui du groupe de travail pluridisciplinaire. Les recommandations ont été formulées par le groupe de travail sous la coordination de l'Institut. Les recommandations ont ensuite été évaluées par un panel de relecteurs indépendants du groupe de travail, au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). Les membres du groupe de travail ont enfin revu les commentaires colligés de la relecture nationale afin de finaliser le document lors d'une dernière réunion.

NIVEAUX DE PREUVE (Tableau 1)

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles. Les conclusions de la littérature ont ensuite été libellées de façon synthétique et un niveau de preuve leur a été affecté. Le détail des niveaux de preuve est présenté dans le thésaurus.

GRADATION DES RECOMMANDATIONS (Tableau 1)

Chaque recommandation est associée à un grade et basée sur le niveau de preuve de la littérature et l'expertise des membres du groupe de travail et des relecteurs. Lorsque la littérature n'apportait pas de données suffisantes, le groupe de travail a pu exprimer son avis dans certaines situations par un avis d'experts.

TABLEAU 1. Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations (HAS).

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE (ÉTUDES THÉRAPEUTIQUES)	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance. Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. Analyse de décision basée sur des études bien menées.	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance. Études comparatives non randomisées bien menées. Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins.	C Faible niveau de preuve
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants. Études rétrospectives. Séries de cas.	
Avis d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.	AE Avis d'experts

CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL

Ces recommandations nationales ont été produites avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des spécialités et des modes d'exercice impliqués dans le traitement des CBNPC métastatiques.

Les membres de ce groupe de travail ont été nommés par l'Institut national du cancer après un appel à experts relayé par les sociétés savantes suivantes : la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et le Groupe d'oncologie de langue française (GOLF), le Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO), la Société française du cancer (SFC), la Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (SFCTCV), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) et la Société française de pharmacie oncologique (SFPO).

GROUPE DE TRAVAIL, COORDINATION ET EXPERTS RELECTEURS

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 leur *curriculum vitae*, de leurs déclarations d'intérêts (DPI) et, le cas échéant, des informations les concernant disponibles dans la base Transparence-Santé²¹. Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 9 industries de santé membres fondateurs de l'association Filière Intelligence Artificielle & Cancers (FIAC)²². Au regard des points traités dans l'expertise, pour chaque membre du groupe de travail, préalablement à leur nomination et tout au long des travaux, l'Institut a considéré que les liens d'intérêts déclarés et les informations de la base Transparence-Santé ne faisaient pas obstacle à sa participation aux travaux de la présente expertise. Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site unique DPI-Santé²³.

GROUPE DE TRAVAIL

Pr GREILLIER Laurent, pneumologue, AP-HM - Hôpital Nord, Marseille (coordinateur scientifique SPLF-GOLF)

Pr ALIFANO Marco, chirurgien thoracique, AP-HP - Hôpital Cochin, Paris

Dr AUCLIN Édouard, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux

Pr AULIAC Jean-Bernard, pneumologue, Centre Hospitalier Intercommunal (CHI) de Créteil

Dr AZOUZA Wakil, pharmacien hospitalier, Hôpital Privé Arnault Tzanck, Mougins

Dr BASSE Clémence, oncologue médicale, Institut Curie, Paris

Pr BLONS Héléne, biologiste, AP-HP - Hôpital européen Georges Pompidou, Paris

Dr CORMIER Nicolas, pharmacien hospitalier, Hôtel Dieu, CHU de Nantes

Pr COUDERC Anne-Laure, gériatre, AP-HM - Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille

Dr DECROISSETTE Chantal, pneumologue, Centre Léon Bérard, Lyon

Pr GIRARD Nicolas, pneumologue, Institut Curie, Paris

Dr LAVAUD Pernelle, oncologue médicale, Gustave Roussy, Villejuif

Pr MASCAUX Céline, oncologue médicale, Hôpital Civil, CHU de Strasbourg

Dr MERLE Patrick, pneumologue, Hôpital Gabriel Montpied, CHU de Clermont-Ferrand

Dr PARISI Claudia, oncologue médicale, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Dr PONS-TOSTIVINT Elvire, oncologue médicale, Hôpital Nord Laennec, Nantes

Dr POUYPOUDAT Claudia, oncologue radiothérapeute, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Pr THUREAU Sébastien, oncologue radiothérapeute, Centre Henri Becquerel, Rouen

Pr VENISSAC Nicolas, chirurgien thoracique, Institut Cœur-Poumon, CHU de Lille

²¹ La base de données publique Transparence-Santé rend accessible les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé : <https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil>.

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

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

COORDINATION DU PROJET PAR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

MATHIE Morgane, cheffe de projets au département Bonnes Pratiques

DUPERRAY Marianne, directrice de la direction des Recommandations et du Médicament

VERMEL Christine, responsable de la Mission qualité et conformité de l'expertise

RELECTURE NATIONALE

Les professionnels du groupe de relecture nationale ont été proposés par les sociétés savantes intéressées par le champ de ces recommandations et les DSRC (détaillés dans le thésaurus). La liste des relecteurs est disponible dans le thésaurus disponible au téléchargement sur le site de l'Institut national du cancer (cancer.fr)

TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE
AVEC ADDICTION ONCOGÉNIQUE (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, RET)

TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE SANS ADDICTION ONCOGÉNIQUE (DÉCEMBRE 2024)



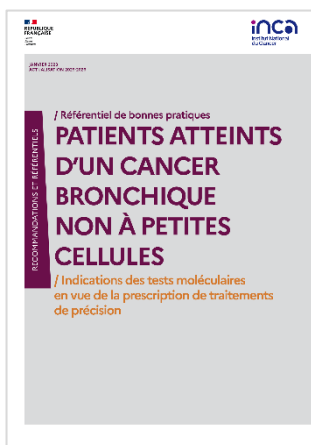
Ces recommandations de bonnes pratiques concernent les patients adultes présentant un CBNPC diagnostiqué au stade métastatique, sans addiction oncogénique et non prétraités par un traitement systémique.

Elles sont destinées aux professionnels de santé qui prescrivent et/ou réalisent les traitements et aux professionnels impliqués dans le parcours de soins de ces patients, notamment les pneumo-oncologues, oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, chirurgiens, radiologues, anatomopathologistes et biologistes.

Ces recommandations sont disponibles sur **cancer.fr** sous la forme :

- d'un thésaurus qui détaille l'intégralité des éléments de l'expertise ;
- d'une synthèse qui reprend les conduites à tenir cliniques et les arbres de décision issus de l'expertise.

INDICATIONS DES TESTS MOLÉCULAIRES EN VUE DE LA PRESCRIPTION DE TRAITEMENTS DE PRÉCISION (ACTUALISATION 2025-2026)



Ce référentiel de bonnes pratiques présente la stratégie de tests à mettre en place chez les patients atteints de CBNPC pour une stratégie de soins optimale à tous les stades de la maladie.

Il est destiné à tous les prescripteurs de tests moléculaires pour guider le choix des tests à réaliser pour leurs patients (oncologue, pneumologue ou autre clinicien) et aux praticiens qui réalisent ces tests (anatomopathologistes et biologistes).

Ce référentiel est disponible sur **cancer.fr** sous la forme :

- d'un référentiel détaillant l'argumentaire et les conclusions du groupe d'experts ;
- d'une synthèse des conclusions du groupe d'experts.

La Haute Autorité de santé a également publié le 16 octobre 2025 le rapport d'évaluation « **Séquençage haut débit d'un panel de gènes sur ADN tumoral circulant dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon. Recherche des altérations moléculaires somatiques** »²⁴.

²⁴ Document disponible sur : www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-10/dir2/sequencage_haut_debit_cible_dun_panel_de_genes_sur_adn_tumoral_circulant_dans_la_prise_en_charge_therapeutique_du_cancer_du_poumon.pdf

TRAITEMENTS DE 1^{RE} LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE
AVEC ADDICTION ONCOGÉNIQUE (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, RET)

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés – Siren 185 512 777
Conception: INCa
Réalisation: Agence DESK
ISBN : 978-2-38559-198-4
ISBN net : 978-2-38559-199-1

DÉPÔT LÉGAL MAI 2026

Pour plus d'informations
cancer.fr

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

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