

JANVIER 2023

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

# 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 à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 5/12/2022.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2023-2 en date du 23/01/2023 publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut.

### COORDINATION INCa

- **Aurélie KROL**, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation
- **Sophie LE RICOUSSE**, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

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, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, janvier 2023.

Du fait de la détention, par des tiers, de droits de propriété intellectuelle, toute reproduction intégrale ou partielle, traduction, adaptation des contenus provenant de ce document (à l'exception des cas prévus par l'article L122-5 du code de la propriété intellectuelle) doit faire l'objet d'une demande préalable et écrite auprès de la direction de la communication de l'INCa.

Ce document est téléchargeable sur **e-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
ARBRE DÉCISIONNEL : BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC .....	8
<b>BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC SELON LES AMM, AAP ET AAC</b> .....	<b>9</b>
AU STADE PRÉCOCE, TUMEURS RÉSECABLES (STADE IB À III) .....	9
D <i>EGFR</i> .....	9
D PD-L1 et <i>ALK</i> .....	9
AU STADE LOCALEMENT AVANCÉ, TUMEURS NON RÉSECABLES (STADE III) .....	10
D <i>PD-L1</i> .....	10
D <i>EGFR</i> .....	10
AU STADE MÉTASTATIQUE (STADE IV) .....	10
D PD-L1 .....	11
D <i>EGFR</i> .....	11
D <i>ALK, ROS1</i> et <i>RET</i> .....	11
D Tests multiplexés .....	12
D Suivi .....	14
PROGRESSION APRÈS UNE THÉRAPIE CIBLÉE .....	14
<b>ÉLABORATION</b> .....	<b>17</b>
MÉTHODOLOGIE .....	17
D Données considérées pour la définition des indications .....	17
D Déroulement du travail .....	18
D Relecture nationale .....	18
LES PARTICIPANTS .....	19
D Groupe d'experts constituant le groupe des rédacteurs .....	19
D Groupe de relecteurs .....	20
<b>ANNEXES</b> .....	<b>22</b>
D Annexe 1 : Biomarqueurs figurant dans les recommandations internationales de pratique clinique pour le CBNPC (octobre 2022) .....	22
D Annexe 2 : AMM, AAC et AAP des molécules pour lesquelles la prescription est guidée par le statut d'un biomarqueur .....	23
D Annexe 3 : Libellé des AMM, autorisation d'accès précoces et compassionnels des molécules pour lesquelles la prescription est guidée par le statut d'un biomarqueur dans le CBNPC (octobre 2022) .....	24
D Annexe 4 : Essais cliniques de phase précoce .....	28
D Annexe 5 : Recherche bibliographique .....	29
D Annexe 6 : Liste des titulaires d'AMM et des fabricants de dispositifs médicaux (DM) en relation avec cette expertise .....	34

## PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

# ABRÉVIATIONS

AAC : Autorisation d'accès compassionnel	HAS : Haute Autorité de santé
AAP : Autorisation d'accès précoce	<i>HER2/ERBB2</i> : Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2
ADN : Acide désoxyribonucléique	IFCT : Intergroupe francophone de cancérologie thoracique
ADNtc : ADN tumoral circulant	IHC : Immuno Histo Chimie
<i>ALK</i> : Anaplastic Lymphoma Kinase (tyrosine kinase)	ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase
AMM : Autorisation de mise sur le marché	<i>KRAS</i> : KRAS Proto-Oncogene, GTPase
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	<i>MET</i> : MET Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase
ARN : Acide ribonucléique	NCCN : National Comprehensive Cancer Network (US)
<i>BRAF</i> : B-Raf Proto-Oncogene (sérine/thréonine kinase)	NGS : Séquençage de nouvelle génération
<i>BRCA1/2</i> : BRCA1/2 DNA repair associated	NICE : National Institute for Health and Care excellence (UK)
CAP : College of American Pathologists	<i>NRG1</i> : Neuregulin 1
CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules	<i>NTRK</i> : Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)	<i>PD-L1</i> : Programmed Death Ligand 1
CNAM : Caisse nationale de l'assurance maladie	<i>PIK3CA</i> : Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
CPC : Cadre de prescription compassionnel	RCP : Réunion de concertation Pluridisciplinaire
<i>EGFR</i> : Epidermal Growth Factor Receptor	<i>RET</i> : Ret Proto-Oncogene
EMA : Agence européenne du médicament	RNAseq : NGS sur de l'ARN
ESCAT : ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets	<i>ROS1</i> : Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase
ESMO : European Society for Medical Oncology	TPS : Tumor Proportion Score (pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 par rapport au nombre total de cellules tumorales viables)
FISH : Hybridation Fluorescente In Situ	

## PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

# CONTEXTE

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

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

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

D'autres types de biomarqueurs prédictifs de la réponse à des thérapies ciblées sont également entrés en pratique clinique dans le CBNPC pour la prescription de thérapies ciblées, comme les fusions impliquant les gènes *ALK* et *ROS1*.

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

De plus, après des décennies de résultats décevants, les résultats prometteurs obtenus avec des inhibiteurs de point de contrôle du système immunitaire pour le traitement des mélanomes métastatiques ont repositionné l'immunothérapie comme une arme 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 détermination de ce biomarqueur en routine clinique.

Le larotrectinib, premier traitement pan-tumeur autorisé en Europe, a une AMM depuis 2019 pour les patients présentant une tumeur avec fusion *NTRK* (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 1, 2 ou 3), mais sans remboursement pour l'indication des CBNPC.

Enfin, 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 de sotorasib dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce (AAP) (suite à l'AMM, le remboursement de la molécule est en cours d'évaluation en France) ;
- plusieurs traitements existent pour les patients avec des mutations entraînant un saut de l'exon 14 de *MET* (crizotinib : AAC ; tepotinib : AMM, AAP refusée, remboursement en France en cours d'évaluation ; capmatinib : AAP suspendue, avis positif du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) en avril 2022) ;

### PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

- la mutation V600 de *BRAF* permet maintenant un traitement par dabrafenib et trametinib en association dans le cadre d'une AMM.

Remarque : les AMM sont délivrées par l'EMA, mais la France décide ensuite du remboursement ou non des médicaments. 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 le 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. Le fait qu'un médicament a une AMM ne signifie pas qu'il est disponible et remboursé en France.

## 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>1</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 en temps réel à certaines anomalies moléculaires tumorales et 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.

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 induire de perte de chance ;

---

<sup>1</sup> Listes\_genes\_minimales\_analyse\_usage\_visee\_diagnostique\_NGS\_fevrier\_2016.pdf téléchargeable sur la page <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Le-programme-d-assurance-qualite-des-plateformes>

- 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).

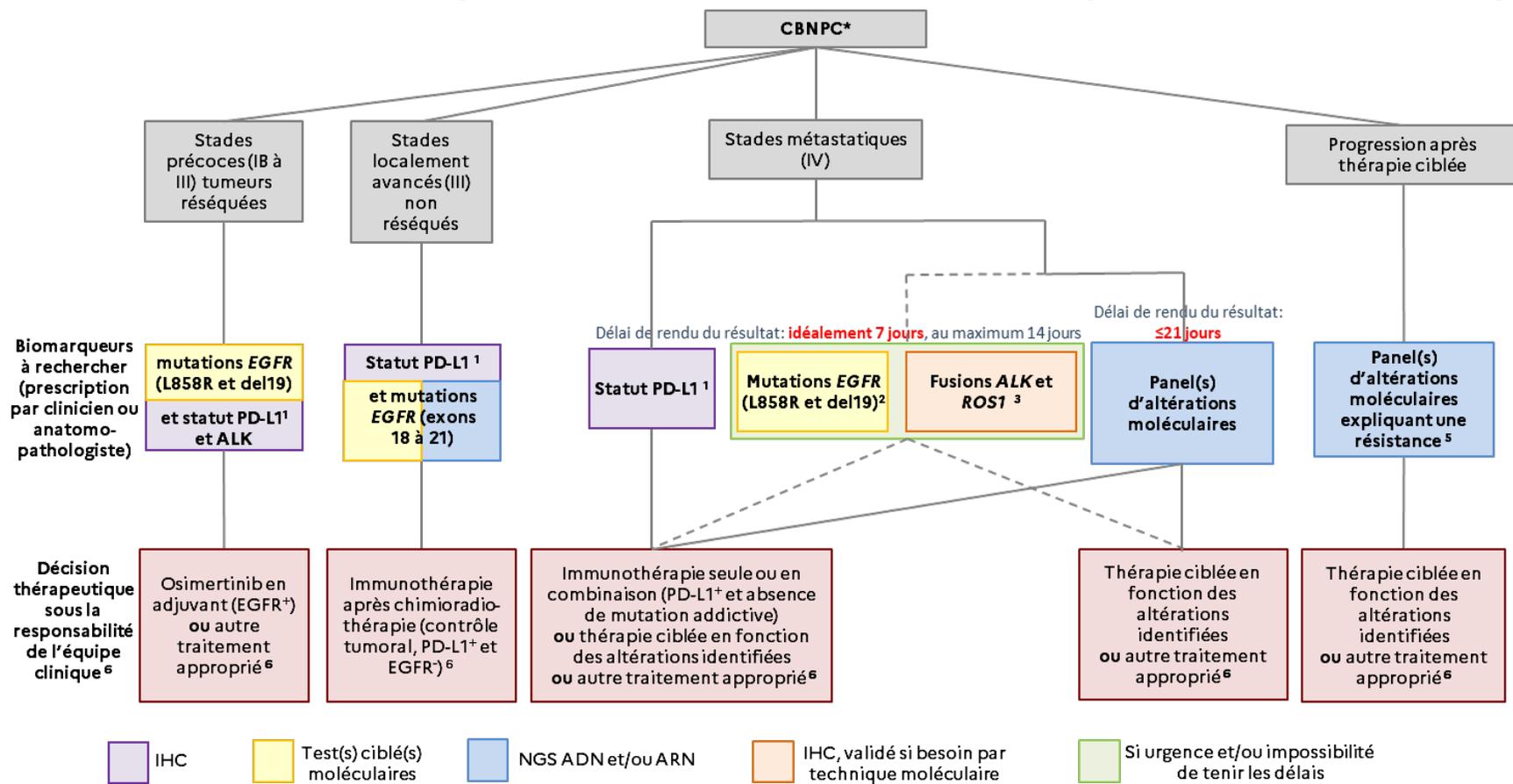
Attention, le but de ce document est de recommander les tests à réaliser et non pas les traitements à administrer. Des traitements sont évoqués pour expliquer l'intérêt des tests, mais la liste des choix thérapeutiques pour les patients n'est pas exhaustive. De plus, les accès aux molécules évoluent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

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.**

# 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 addictive de l'*EGFR*, il n'est pas utile de rechercher d'autres altérations addictives, car les anomalies addictives 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.

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 différents molécules et les essais cliniques ouverts.

## 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

## Au stade précoce, tumeurs résécables (stade IB à III)

Pour un CBNPC non métastatique en néoadjuvant, il n'existe actuellement pas de traitement ciblé disposant d'une autorisation associée à un biomarqueur.

### ► *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>2</sup>.

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

### ► *PD-L1* et *ALK*

La recherche du statut PD-L1 n'est pas indispensable, mais 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 supérieur ou égal à 50 % (tumor proportion score : pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 par rapport au nombre total de cellules tumorales viables) dont le cancer n'est pas *EGFR+* ou *ALK+*. L'avis sur le remboursement n'a pas encore été rendu, mais la recherche de ce marqueur pourrait rapidement devenir nécessaire.

Pour ces patients, il est donc possible de rechercher le statut PD-L1 et ALK par IHC afin de savoir s'il est possible de prescrire de l'atézolizumab (il n'y a pas d'indications d'ITK anti-ALK à ce stade). Les IHC doivent être réalisées selon les recommandations de la discipline anatomopathologique.

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.

## CONCLUSION

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.

---

<sup>2</sup> Les données de survie globale de l'étude princeps ADAURA sont attendues, les résultats à 3 ans de la survie sans récurrence sont positifs lors de la communication à l'ESMO 2022.

## Au stade localement avancé, tumeurs non résecables (stade III)

### ► 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.

### ► 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 par test ciblé ou NGS, 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 résecable de CBNPC, il est indispensable d'évaluer le niveau d'expression de PD-L1 (cancers épidermoïdes et non épidermoïdes) au sein de la tumeur et il est recommandé de rechercher les mutations d'*EGFR* (*exons 18 à 21*).

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

## 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* si le patient est potentiellement éligible à un essai clinique).

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 délétions de l'exon 19) doit pouvoir être réalisée dans un circuit très rapide.

### PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

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* et *ROS1* par NGS. Toutefois une stratégie rapide doit être accessible en cas d'urgence.

#### ▶ 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 ou atezolizumab 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).

#### ▶ 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 porteurs de tumeurs 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.

#### ▶ ALK, ROS1 et RET

La recherche de fusions impliquant *ALK* et *ROS1* doit être réalisée [tests recommandés par l'ESMO, le NCCN, CAP et NICE]. En effet, la présence de fusions impliquant *ALK* permet la prescription :

- en première ligne de traitement : d'alectinib, de brigatinib, de ceritinib, ou de crizotinib (AMM) ;
- de crizotinib pour les patients avec un cancer avancé ayant reçu au moins un traitement antérieur, et de brigatinib ou de lorlatinib si le traitement antérieur n'était pas un ITK ciblant les fusions impliquant *ALK* (AMM) ;
- de brigatinib, d'alectinib ou de ceritinib chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib (AMM) ;
- de lorlatinib pour les patients dont la maladie a progressé après un premier traitement par alectinib ou ceritinib, ou après un traitement par crizotinib et au moins un autre ITK anti-*ALK* (AMM).

#### **PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES**

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

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).

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.

Selon la situation du patient, il est possible de rechercher la présence d'une fusion de *RET* afin d'identifier s'il est éligible à des essais d'ITK anti-RET en première ligne de traitement (le selpercatinib et le pralsetinib ont une AMM, mais pas encore de remboursement en France). Cette recherche doit être réalisée par RNAseq, les IHC n'étant pas fiables.

### ► 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 les mutations 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 (NGS sur ARN pour recherche de fusions réalisé si le NGS sur ADN n'a retrouvé aucune anomalie addictive ciblable) [l'utilisation du NGS pour le CBNPC est recommandée par le NCCN (ADN et ARN), l'ESMO (de préférence une méthode qui peut identifier les fusions) et le CAP].

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

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 pour 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, qui confèrent une résistance primaire à ces ITK, des médicaments sont disponibles en accès précoce ou dans des essais thérapeutiques [en octobre 2022 : le mobocertinib (AAC en cours, mais demande d'AMM retirée par le fabricant), l'amivantamab (avis négatif de la HAS pour le remboursement, mais accès précoce post AMM encore en cours) et le poziotinib (AAC en cours)]. Les techniques ciblées disponibles à ce jour ne permettent de détecter qu'environ la moitié des insertions de l'exon 20. Aussi une approche NGS est recommandée dans ce cas.

**Mutations de *BRAF*** (AMM, test recommandé par ESMO et NCCN, ESCAT : IB) : l'identification d'une mutation V600 de *BRAF* permet un traitement par l'association tramétinib plus dabrafénib (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) : *KRAS* est un biomarqueur de mauvais pronostic. L'identification du variant G12C de *KRAS* dans l'exon 2 permet de prescrire du sotorasib chez les patients antérieurement traités par chimiothérapie et immunothérapie. D'autres inhibiteurs sont en cours de développement.

## PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

**Mutations d'HER2/ERBB2** (test recommandé par le NCCN, ESCAT : IIB) : les mutations dans l'exon 20 de *HER2/ERBB2* permettent d'envisager des inclusions 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 plus disponibles en accès précoce.

**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 (cf. paragraphe précédent).

**Fusions impliquant ROS1** (AMM, test recommandé par l'ESMO, le NCCN, le CAP et le NICE, ESCAT : IB) : pour un CBNPC avancé avec une fusion impliquant *ROS1*, il est possible de prescrire des ITK anti-ROS1 (cf. paragraphe précédent).

**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 (cf. paragraphe précédent).

**Fusions impliquant NTRK** (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.

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

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

**Amplification de MET ou de HER2/ERBB2** (ESCAT : IIB, AURA) : les patients porteurs de tumeurs comprenant ces amplifications peuvent tirer bénéfice de l'inclusion dans des essais cliniques avec anticorps bispécifiques EGFR/c-Met ou anticorps conjugués.

**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>3</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 (en IHC) perdu, *KRAS* wt, *STK11* wt 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.

---

<sup>3</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

## RÉSUMÉ DES ANOMALIES À RECHERCHER AU STADE MÉTASTATIQUE ET TECHNIQUES

	ANOMALIES RECHERCHÉES	TECHNIQUE
Altérations à rechercher	Mutations d' <i>EGFR</i> (exons 18 à 21)	NGS ADN
	Mutations de <i>BRAF</i>	
	Mutations de <i>KRAS</i>	
	Mutations d' <i>HER2/ERBB2</i>	
	Saut de l'exon 14 de <i>MET</i>	
	Fusions impliquant <i>ALK</i>	NGS ARN
	Fusions impliquant <i>ROS1</i>	
	Fusions impliquant <i>RET</i>	
Fusions impliquant <i>NTRK</i>		
Altérations émergentes à discuter	Amplifications de <i>MET</i> ou <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

Fin 2022, 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, lorsque l'analyse moléculaire est revenue non contributive ou encore en situation d'urgence thérapeutique, une recherche d'anomalies moléculaires sur biopsie liquide peut être réalisée.

### ► Suivi

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

## 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.

### PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

Remarque : fin 2022, l'accès au séquençage du génome complet par le Plan France Médecine Génomique 2025<sup>4</sup> (plateformes SeqOIA<sup>5</sup> et AURAGEN<sup>6</sup>) est disponible pour les patients avec un cancer avancé en échec thérapeutique de première ligne<sup>7</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.

## CONCLUSION

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* et *ROS1*. Il est également recommandé de rechercher les fusions de *RET* si le patient est potentiellement éligible à un essai clinique.

### 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 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* et *ROS1* 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) ;

<sup>4</sup> <https://pfmtg2025.aviesan.fr/>

<sup>5</sup> <https://laboratoire-seqoia.fr/>

<sup>6</sup> <https://www.auragen.fr/>

<sup>7</sup> <https://pfmtg2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place/cancers-avances-en-echec-therapeutique/>

## PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

- la recherche 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 RNAseq.

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 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, NTRK1/2/3, RET*.

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.

# 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) :
  - Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Published in 2019 – Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237, updated in September 2020 ;
  - 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 3.2022 —March 16, 2022 ;
  - 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 16ème édition mise à jour 2022 ;
  - Cancer bronchique non à petites cellules – Référentiels Grand Est, Bourgogne-Franche-Comté, Île-de-France (mise à jour 2021) ;
  - Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP, INCa, mars 2015 ;
- l'octroi de nouvelles AMM, AAP, AAC (liste des autorisations guidées par un biomarqueur en Annexe 2 et libellé des AMM en Annexe 3) ;
- l'analyse des essais cliniques ouverts en France évaluant des traitements de précision contre de nouvelles cibles thérapeutiques, et notamment les essais précoces ouverts dans les centres labellisés de phase précoce (CLIP<sup>2</sup>) pour lesquels le statut d'un

#### PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

biomarqueur constitue un critère d'inclusion (disponible au travers de l'enquête trimestrielle menée par l'INCa<sup>8</sup>) (cf. Annexe 4) ;

- l'analyse critique des données scientifiques publiées postérieurement aux recommandations de pratique clinique disponibles (cf. Annexe 5) ;
- ainsi que sur l'avis argumenté du groupe d'experts.

#### ► Déroulement du travail

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 (cf. 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

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 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 ») ;
- 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>8</sup> <https://www.e-cancer.fr/Media/Files/BT1/Liste-essais-cliniques-CLIP2-screening-moleculaire>

	Accord avec la recommandation	
	Moyenne	% de réponses ≥7
<b>Stade précoce</b>		
recherche du statut EGFR (L858R et del19)	8,57	94,1
<b>Stade localement avancé</b>		
recherche PD-L1 et EGFR (exons 18 à 21)	8,35	94,1
<b>Stade métastatique</b>		
recherche statut PD-L1	8,9	100
recherche EGFR	8,88	98
délai de rendu EGFR	7,28	72
prescription réflexe EGFR pour CBNPC non épidermoïde	8,51	94,1
recherche ALK et ROS1	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

## 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

#### PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

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

Chaque expert a participé *intuitu personae*.

L'Institut a analysé la déclaration publique d'intérêts (DPI) de chaque expert préalablement à sa participation et tout au long des travaux d'expertises au regard des points traités dans le cadre de l'expertise (cf. Annexe 6). Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec les neuf industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC<sup>9</sup>. L'Institut n'a pas identifié de risque de conflit d'intérêts. Chaque DPI est publiée sur le site unique DPI-SANTE<sup>10</sup>.

### ► Groupe de relecteurs

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

<sup>9</sup> <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>

<sup>10</sup> <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

### PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

Pr FOREST Fabien, anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Saint Etienne - Hôpital Nord  
Pr GALIBERT Marie-Dominique, génétique moléculaire et génomique, CHU de Rennes  
Pr GIROUX LEPRIEUR Etienne, pneumologie, AP-HP, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt  
Dr GOUNANT Valérie, pneumologie, Hôpital Bichat, Paris  
Dr GUERIN Eric, biologie moléculaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
Pr HOFMAN Paul, pathologiste, CHU de Nice  
Dr LACROIX Ludovic, Biologie Médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif  
Pr LANTUEJOL Sylvie, thoracique, Centre Léon Bérard, Lyon  
Pr LEROY Karen, oncologie biologique, AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris  
Dr LINDNER Véronique, anatomo-pathologiste, 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, anatomo-pathologie, 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, anatomo-pathologiste, 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.

#### **PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES**

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

# ANNEXES

## Annexe 1 : Biomarqueurs figurant dans les recommandations internationales de pratique clinique pour le CBNPC (octobre 2022)

Indication	Biomarqueurs indispensables	Recommandations		
CBNPC au stade précoce	Mutation <i>EGFR</i> (délétion exon 19 ou mutation L858R exon 21)	ESMO 2021 NCCN 2022		
	Expression de PD-L1 (tumeurs non résécables)	ESMO 2021		
CBNPC au stade métastatique	Mutation <i>EGFR</i>	ESMO 2020 NCCN 2022 CAP 2018 NICE 2019		
		Fusion impliquant <i>ALK</i>	ESMO 2020 NCCN 2022 CAP 2018 NICE 2019	
			Fusions impliquant <i>ROS1</i>	ESMO 2020 NCCN 2022 CAP 2018 NICE 2019
				Mutation <i>BRAFV600</i>
	Mutation <i>BRAFV600E</i>			NCCN 2020
	Mutation <i>KRAS G12C</i>	NCCN 2022		
	Expression PD-L1	ESMO 2020 NCCN 2022 NICE 2019		
		Fusion impliquant <i>NTRK</i>	ESMO 2020 NCCN 2022	
			Fusion impliquant <i>RET</i>	NCCN 2022
	Mutation <i>MET</i> ex 14 skip	NCCN 2022		
	CBNPC après progression d'un traitement par thérapie ciblée	Mutation <i>EGFR</i> T790 M	ESMO 2020 NCCN 2022 CAP 2018 NICE 2019	

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 2022
	Mutation <i>HER2/ERBB2</i>	NCCN 2022
CBNPC après progression d'un traitement par thérapie ciblée	Test(s) génomique(s) large(s)	NCCN 2022

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

(à jour le 13 octobre 2022, attention, les autorisations évoluent très rapidement)

Biomarqueurs	Molécules	Types d'autorisation	Accès en France pour le CBNPC <sup>111</sup>
Expression PD-L1	atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab, durvalumab <sup>2</sup>	AMM	Oui
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	Oui (demande d'AMM du mobocertinib retirée par Takeda, mais AAC encore en cours)
	amivantamab	AAP, AMM	Oui (avis négatif de la HAS pour le remboursement, mais AAP encore en cours)
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
Fusion impliquant <i>NTRK</i>	larotrectinib	AMM	Non
Fusion impliquant <i>RET</i>	selpercatinib	AMM	Non
	pralsetinib,	AAP post AMM refusée, AMM	Non (sauf pour renouvellement de traitement)

<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, mais l'AAC est encore en cours

**PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES**

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

Mutation V600 de <i>BRAF</i>	association dabrafenib et trametinib	AMM	Oui
Mutation G12C de <i>KRAS</i>	sotorasib	AAP, AMM	Oui
Mutation entraînant un saut de l'exon 14 de c- <i>MET</i>	crizotinib	AAC	Oui
	capmatinib	Refus d'AAP, EMA : avis favorable CHMP le 22 avril 2022	Non
	tepotinib	AAC pour renouvellement de traitement uniquement, AMM Européenne	Non (sauf pour renouvellement 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 (octobre 2022)**

Molécules	Libellé AMM
<b>Mutations d'<i>EGFR</i></b>	
<b>afatinib</b>	Est indiqué en monothérapie dans les traitements suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>patients adultes naïfs de ITK anti <i>EGFR</i> atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'<i>EGFR</i>;</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>	Est indiqué en : <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'<i>EGFR</i>;</li> <li>traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutations activatrices de l'<i>EGFR</i> et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie ;</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'<i>EGFR</i>, il est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées.</li> </ul> Lors de sa prescription, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération. Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'a été démontré chez les patients dont l'expression de l' <i>EGFR</i> de la tumeur (déterminée par IHC) était négative.
<b>gefitinib</b>	Est indiqué en monothérapie chez les adultes dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l' <i>EGFR</i> -TK
<b>osimertinib</b>	Est indiqué en monothérapie dans : <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'<i>EGFR</i> 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'<i>EGFR</i> ;</li> </ul>

**PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES**

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation <i>EGFR</i> T790</li> </ul>
<b>dacomitinib</b>	Est indiqué en monothérapie pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices d' <i>EGFR</i>
<b>ramucirumab</b>	Est indiqué : <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 métastatique avec mutations activatrices de l'<i>EGFR</i> ;</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>	Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l' <i>EGFR</i> par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine. ( <i>autorisation d'accès précoce en cours</i> )
<b>Fusion impliquant ALK</b>	
<b>crizotinib</b>	Est indiqué en monothérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>en première ligne de traitement des patients adultes ayant un CBNPC <i>ALK</i>-positif et avancé ;</li> <li>dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un CBNPC <i>ALK</i>-positif et avancé.</li> </ul>
<b>ceritinib</b>	Est indiqué en monothérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>en première ligne de traitement du CBNPC avancé avec réarrangement du gène <i>ALK</i>-positif chez les patients adultes ;</li> <li>dans le traitement du CBNPC avancé avec réarrangement du gène <i>ALK</i>-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.</li> </ul>
<b>alectinib</b>	Est indiqué en monothérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>en première ligne de traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé avec un réarrangement du gène <i>ALK</i>-positif ;</li> <li>dans le traitement du CBNPC avancé <i>ALK</i>-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.</li> </ul>
<b>brigatinib</b>	Est indiqué en monothérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant un réarrangement du gène <i>ALK</i> (<i>ALK</i>-positif) non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation <i>ALK</i><sup>+</sup> ;</li> <li>pour le traitement des patients adultes atteints de CBNPC avancé <i>ALK</i>-positif et prétraités par crizotinib</li> </ul>
<b>lorlatinib</b>	Est indiqué en monothérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC <i>ALK</i>-positif avancé non préalablement traité par un inhibiteur de l'<i>ALK</i> ;</li> <li>dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC <i>ALK</i>-positif avancé dont la maladie a progressé après : <ul style="list-style-type: none"> <li>- alectinib ou ceritinib comme premier traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) <i>ALK</i>; ou</li> <li>- crizotinib et au moins un autre ITK <i>ALK</i></li> </ul> </li> </ul>
<b>Fusion impliquant ROS1</b>	
<b>crizotinib</b>	Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes ayant un CBNPC <i>ROS1</i> -positif et avancé.

#### PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

<b>entrectinib</b>	Est indiqué en monothérapie chez les patients adultes atteints de formes avancées de CBNPC positif pour <i>ROS1</i> (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de <i>ROS1</i>
<b>Fusion impliquant RET</b>	
<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> , qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine
<b>pralsetinib</b>	Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion positive de RET non précédemment traités par un inhibiteur de <i>RET</i> . (autorisation d'accès précoce refusée)
<b>Mutation V600 de BRAF</b>	
<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>BRAFV600</i> .
<b>Mutation G12C de KRAS</b>	
<b>sotorasib</b>	Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé, présentant la mutation <i>KRAS G12C</i> , dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur. (autorisation d'accès précoce en cours)
<b>Expression de PD-L1</b>	
<b>pembrolizumab</b>	Est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) $\geq 50$ %, sans mutations tumorales de l' <i>EGFR</i> ou d' <i>ALK</i> . Est indiqué en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d' <i>EGFR</i> ou d' <i>ALK</i> . Est indiqué en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde. Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 1$ %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales de sensibilité de l' <i>EGFR</i> ou d' <i>ALK</i> doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir du pembrolizumab.
<b>durvalumab</b>	Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 1$ % des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.
<b>atezolizumab</b>	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. 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). 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 $\geq 50$ % sur les cellules tumorales (TC) ou $\geq 10$ % sur les

#### PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

	<p>cellules 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). 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. 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</math> 50 % 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 radiochimiothérapie, ou ;</li> <li>• un CBNPC métastatique.</li> </ul>
<b>Fusion impliquant <i>NTRK</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 du gène <i>NTRK</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>Mutation exon 14 <i>c-MET</i></b>	
<b>capmatinib</b>	Opinion positive du CHMP (22 avril 2022) pour le traitement des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique porteurs d'une mutation de <i>c-MET</i> affectant l'exon 14 ( <i>autorisation d'accès précoce en cours</i> ).
<b>tepotinib</b>	Est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique porteurs d'une mutation de <i>c-MET</i> affectant l'exon 14 ( <i>autorisation d'accès compassionnel en cours</i> , uniquement pour le renouvellement de traitements en cours).

Molécules	Libellé Autorisations d'accès précoces et compassionnels
<b>Expression de PD-L1</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>Mutation d'<i>EGFR</i> exon 20</b>	
<b>mobocertinib</b>	CBNPC avec mutation <i>EGFR</i> par insertion dans l'exon 20 après progression chimiothérapie à base de platine. En renouvellement chez les patients préalablement traités en AAC par Mobocertinib et pour lesquels l'efficacité et la sécurité du traitement permettent de justifier sa poursuite ou chez les patients ne pouvant bénéficier du Rybrevant.
<b>poziotinib</b>	CBNPC avancé ou métastatique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• porteurs d'une mutation d'<i>EGFR</i> affectant l'exon 20</li> <li>• ayant déjà reçu une première ligne de traitement</li> <li>• non éligible à un essai clinique actuellement en cours en France</li> </ul>

#### PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

amivantamab	Est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique avec mutations activatrices de l' <i>EGFR</i> par insertion dans l'exon 20, après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.
<b>Mutation G12C de <i>KRAS</i></b>	
sotorasib	Sotorasib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC <i>KRAS</i> p.G12C muté métastatique, prétraités
<b>Mutation avec saut de l'exon 14 <i>c-MET</i></b>	
crizotinib	Traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique présentant une mutation du site d'épissage de l'exon 14 de <i>c-MET</i> , après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie

#### ► Annexe 4 : essais cliniques de phase précoce

**Nombres d'essais cliniques de phase précoce en cours en France en juillet 2022 dans les cancers de l'appareil respiratoire nécessitant la recherche d'un biomarqueur pour l'inclusion des patients, par biomarqueur**

Pathologie(s)	Type de biomarqueur utilisé comme critère d'inclusion	Nb essais
Appareil respiratoire	14-GENE	1
Appareil respiratoire	ALK	24
Appareil respiratoire	BRAF	9
Appareil respiratoire	CEACAM5	1
Appareil respiratoire	DLL3	1
Appareil respiratoire	EGFR	35
Appareil respiratoire	HER2	6
Appareil respiratoire	Héréguline	1
Appareil respiratoire	HIV	1
Appareil respiratoire	LAG3	1
Appareil respiratoire	MET	14
Appareil respiratoire	Multiple	2
Appareil respiratoire	NTRK	5
Appareil respiratoire	PD-L1	18
Appareil respiratoire	RAF	1
Appareil respiratoire	RAS	7
Appareil respiratoire	RET	6
Appareil respiratoire	ROS1	16
Appareil respiratoire	TMB	2
Appareil respiratoire	TP53	1

#### **PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES**

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

**Nombre d'essais cliniques de phases précoces en cours en France en juillet 2022 multi-localisation et tumeurs solides nécessitant la recherche d'un biomarqueur pour l'inclusion des patients, par biomarqueur**

Pathologie(s)	Type de biomarqueur utilisé comme critère d'inclusion	Nombre d'essais	Pathologie(s)	Type de biomarqueur utilisé comme critère d'inclusion	Nombre d'essais
Tumeurs solides	AKT	1	Tumeurs solides	MYC	1
Tumeurs solides	ALK	6	Tumeurs solides	ND	1
Tumeurs solides	ATM	1	Multilocalisation	NECTIN-4	1
Tumeurs solides	BRAF	9	Tumeurs solides	Neurotensine	1
Tumeurs solides	BRCA	3	Tumeurs solides	NOTCH	1
Multilocalisation	CLEVER-1	1	Tumeurs solides	NRG1	1
Tumeurs solides	EBV	1	Tumeurs solides	NTRK	4
Tumeurs solides	EGFR	6	Multilocalisation	P16	1
Tumeurs solides	ER	4	Multilocalisation	pCAD	1
Tumeurs solides	ErbB	1	Multilocalisation	PDGFR	1
Multilocalisation	FGFR	3	Tumeurs solides	PD-L1	13
Tumeurs solides	HER2	14	Tumeurs solides	PIK3CA	3
Tumeurs solides	HER3	1	Tumeurs solides	POLE	3
Tumeurs solides	HPV	6	Tumeurs solides	PR	1
Tumeurs solides	HRR/HRD	4	Multilocalisation	Progastrine	1
Tumeurs solides	ICOS	1	Tumeurs solides	Protéine oncofoetale 5T4	1
Tumeurs solides	IDH	2	Tumeurs solides	PTEN	4
Multilocalisation	IL-8	1	Tumeurs solides	RAS	4
Tumeurs solides	INI1	1	Tumeurs solides	RET	4
Tumeurs solides	KLB	1	Tumeurs solides	RH	1
Tumeurs solides	Mesotheline	2	Tumeurs solides	ROS1	4
Tumeurs solides	MET	3	Tumeurs solides	SIRP	1
Multilocalisation	MMR	7	Tumeurs solides	SMARCA4	1
Multilocalisation	MSI	13	Tumeurs solides	TIGIT	1
Multilocalisation	MTAP	1	Multilocalisation	TMB	5
Multilocalisation	Multiple	13	Tumeurs solides	Triple Négatif	4

► **Annexe 5 : recherche bibliographique**

- 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 2022 – 2022**

4 articles obtenus : un article n'a pas été sélectionné car le stade investigué était IIIB-IV

**PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES**

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

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

1 : Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Kim SW, Kato T, Laktionov K, Vu HV, Wang Z, Lu S, Lee KY, Akewanlop C, Yu CJ, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Zeng L, Atasoy A, Herbst RS, Tsuboi M. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR- Mutated NSCLC. J Thorac Oncol. 2022 Mar;17(3):423-433. doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.014. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34740861.

2: Takahashi T, Sakai K, Kenmotsu H, Yoh K, Daga H, Ohira T, Ueno T, Aoki T, Hayashi H, Yamazaki K, Hosomi Y, Chen-Yoshikawa TF, Okumura N, Takiguchi Y, Sekine A, Haruki T, Yamamoto H, Sato Y, Akamatsu H, Seto T, Saeki S, Sugio K, Nishio M, Inokawa H, Yamamoto N, Nishio K, Tsuboi M. Predictive value of EGFR mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with platinum doublet postoperative chemotherapy. Cancer Sci. 2022 Jan;113(1):287-296. doi: 10.1111/cas.15171. Epub 2021 Nov 7. PMID: 34689382; PMCID: PMC8748214.

3: Tada H, Mitsudomi T, Misumi T, Sugio K, Tsuboi M, Okamoto I, Iwamoto Y, Sakakura N, Sugawara S, Atagi S, Takahashi T, Hayashi H, Okada M, Inokawa H, Yoshioka H, Takahashi K, Higashiyama M, Yoshino I, Nakagawa K; West Japan Oncology Group. Randomized Phase III Study of Gefitinib Versus Cisplatin Plus Vinorelbine for Patients With Resected Stage II-III A Non-Small-Cell Lung Cancer With *EGFR* Mutation (IMPACT). J Clin Oncol. 2022 Jan 20;40(3):231-241. doi: 10.1200/JCO.21.01729. Epub 2021 Nov 2. PMID : 34726958.

- 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 2022 – 2022

Pas d'articles obtenus

#### 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 2022 – 2022

Pas d'articles obtenus

- Au stade métastatique

#### Recherche du statut PD-L1

**Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales. Search: ((NSCLC) AND (stage III) AND ((PD-L1) OR (PDL1)) ) AND (metastatic)**

**Filters :** Clinical Trial, Humans, English, French, from 2022 – 2022

4 articles obtenus : 2 articles n'ont pas été sélectionnés car les essais ne sont pas basés sur le statut PD-L1,

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

1 : Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Lee JS, Urban L, Caro RB, Park K, Sakai H, Ohe Y, Nishio M, Audigier-Valette C, Burgers JA, Pluzanski A, Sangha R, Gallardo C, Takeda M, Linardou H, Lupinacci L, Lee KH, Caserta C, Provencio M, Carcereny E, Otterson GA, Schenker M, Zurawski B, Alexandru A, Vergnenegre A, Raimbourg J, Feeney K, Kim SW, Borghaei H, O'Byrne KJ, Hellmann MD, Memaj A, Nathan FE, Bushong J, Tran P, Brahmer JR, Reck M. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. J Thorac Oncol. 2022 Feb;17(2):289-308. doi: 10.1016/j.jtho.2021.09.010. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34648948.

#### PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

2: Seto T, Nosaki K, Shimokawa M, Toyozawa R, Sugawara S, Hayashi H, Murakami H, Kato T, Niho S, Saka H, Oki M, Yoshioka H, Okamoto I, Daga H, Azuma K, Tanaka H, Nishino K, Tohnai R, Yamamoto N, Nakagawa K. Phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression (@Be Study). *J Immunother Cancer*. 2022 Feb;10(2):e004025. doi : 10.1136/jitc-2021-004025. PMID : 35105689; PMCID : PMC8808447.

## 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 2022 – 2022**

10 articles obtenus : 1 article non sélectionné (essai non basé sur le statut *EGFR*)

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

1 : Kawashima Y, Fukuhara T, Saito H, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, Tsunozuka Y, Yamaguchi O, Okada M, Yoshimori K, Nakachi I, Seike M, Azuma K, Kurimoto F, Tsubata Y, Fujita Y, Nagashima H, Asai G, Watanabe S, Miyazaki M, Hagiwara K, Nukiwa T, Morita S, Kobayashi K, Maemondo M. Bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in Japanese patients with advanced, metastatic, EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (NEJ026): overall survival analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Jan;10(1):72-82. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00166-1. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34454653.

2: John T, Sakai H, Ikeda S, Cheng Y, Kasahara K, Sato Y, Nakahara Y, Takeda M, Kaneda H, Zhang H, Maemondo M, Minato K, Hisada T, Misumi Y, Satouchi M, Hotta K, Li A, Oukessou A, Lu S. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a subanalysis of Asian patients in CheckMate 9LA. *Int J Clin Oncol*. 2022 Apr;27(4):695-706. doi: 10.1007/s10147-022-02120-0. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35182247; PMCID: PMC8956544.

3: Leighl NB, Laurie SA, Goss GD, Hughes BGM, Stockler M, Tsao MS, Hwang DM, Joubert P, Kulkarni S, Blais N, Joy AA, Mates M, Rana P, Yadav SK, Underhill C, Lee C, Bradbury PA, Hiltz A, Dancey J, Ding K, Vera-Badillo F; Canadian Cancer Trials Group Lung Disease Site and the Australasian Lung Cancer Trials Group. CCTG BR34 : A Randomized Phase 2 Trial of Durvalumab and Tremelimumab With or Without Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2022 Mar;17(3):434-445. doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.023. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34800700.

4: Liu Q, Lou Y, Li L, Yang G, Cui H, Cheng Z, Li Y, Liu M, Deng C, Wan D, Yan Y, Jia L. A Single-Arm Phase II Study to Evaluate Efficacy and Safety of First-Line Treatment With DCVAC/LuCa, Standard of Care Chemotherapy and Shenqi Fuzheng Injection in Advanced (Stage IIIB/IV) Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Integr Cancer Ther*. 2022 Jan-Dec;21:15347354221083968. doi: 10.1177/15347354221083968. PMID: 35313775; PMCID: PMC8943553.

5: Malik PS, Noronha V, Dabkara D, Maddu VK, Rajappa S, Limaye S, Batra U. Safety of osimertinib in adult patients with metastatic epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive non-small cell lung cancer: Results from a Phase IV study in India. *Indian J Cancer*. 2022 Mar;59(Supplement):S1-S10. doi : 10.4103/ijc.ijc\_1374\_21. PMID: 35343187.

6: Nadal E, Horinouchi H, Shih JY, Nakagawa K, Reck M, Garon EB, Wei YF, Kollmeier J, Frimodt-Moller B, Barrett E, Lipkovich O, Visseren-Grul C, Novello S. RELAY, Ramucirumab Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib in Patients with Untreated, Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive, Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Safety Profile and Manageability. *Drug Saf*. 2022 Jan;45(1):45-64. doi: 10.1007/s40264-021-01127-2. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34928484; PMCID: PMC8763844.

7: Seto T, Nosaki K, Shimokawa M, Toyozawa R, Sugawara S, Hayashi H, Murakami H, Kato T, Niho S, Saka H, Oki M, Yoshioka H, Okamoto I, Daga H, Azuma K, Tanaka H, Nishino K, Tohnai R, Yamamoto N, Nakagawa K. Phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression (@Be Study). *J Immunother Cancer*. 2022 Feb;10(2):e004025. doi : 10.1136/jitc-2021-004025. PMID: 35105689; PMCID: PMC8808447.

8: Tsubata Y, Watanabe K, Saito R, Nakamura A, Yoshioka H, Morita M, Honda R, Kanaji N, Ohizumi S, Jingu D, Nakagawa T, Nakazawa K, Mouri A, Takeuchi S, Furuya N, Akazawa Y, Miura K, Ichihara E, Maemondo M, Morita S, Kobayashi K, Isobe T. Osimertinib in poor performance status patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer after progression of first- and second-generation EGFR-TKI treatments (NEJ032B). *Int J Clin Oncol*. 2022 Jan;27(1):112-120. doi:

## PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

10.1007/s10147-021-02043-2. Epub 2021 Oct 13. Erratum in: Int J Clin Oncol. 2022 Apr;27(4):823-824. PMID: 34643820; PMCID: PMC8732858.

9: Zhou C, Wang Z, Sun Y, Cao L, Ma Z, Wu R, Yu Y, Yao W, Chang J, Chen J, Zhuang W, Cui J, Chen X, Lu Y, Shen H, Wang J, Li P, Qin M, Lu D, Yang J. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. Lancet Oncol. 2022 Feb;23(2):220-233. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00650-1. Epub 2022 Jan 14. PMID : 35038432.

### 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 2022 – 2022

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

1: Zhou C, Wang Z, Sun Y, Cao L, Ma Z, Wu R, Yu Y, Yao W, Chang J, Chen J, Zhuang W, Cui J, Chen X, Lu Y, Shen H, Wang J, Li P, Qin M, Lu D, Yang J. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. Lancet Oncol. 2022 Feb;23(2):220-233. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00650-1. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35038432.

2: Seto T, Nosaki K, Shimokawa M, Toyozawa R, Sugawara S, Hayashi H, Murakami H, Kato T, Niho S, Saka H, Oki M, Yoshioka H, Okamoto I, Daga H, Azuma K, Tanaka H, Nishino K, Tohno R, Yamamoto N, Nakagawa K. Phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression (@Be Study). J Immunother Cancer. 2022 Feb;10(2):e004025. doi : 10.1136/jitc-2021-004025. PMID: 35105689; PMCID: PMC8808447.

3: Leighl NB, Laurie SA, Goss GD, Hughes BGM, Stockler M, Tsao MS, Hwang DM, Joubert P, Kulkarni S, Blais N, Joy AA, Mates M, Rana P, Yadav SK, Underhill C, Lee C, Bradbury PA, Hiltz A, Dancey J, Ding K, Vera-Badillo F; Canadian Cancer Trials Group Lung Disease Site and the Australasian Lung Cancer Trials Group. CCTG BR34: A Randomized Phase 2 Trial of Durvalumab and Tremelimumab With or Without Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic NSCLC. J Thorac Oncol. 2022 Mar;17(3):434-445. doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.023. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34800700.

4: John T, Sakai H, Ikeda S, Cheng Y, Kasahara K, Sato Y, Nakahara Y, Takeda M, Kaneda H, Zhang H, Maemondo M, Minato K, Hisada T, Misumi Y, Satouchi M, Hotta K, Li A, Oukessou A, Lu S. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a subanalysis of Asian patients in CheckMate 9LA. Int J Clin Oncol. 2022 Apr;27(4):695-706. doi: 10.1007/s10147-022-02120-0. Epub 2022 Feb 19. PMID : 35182247; PMCID : PMC8956544.

### 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 2022 – 2022

2 articles obtenus et sélectionnés : pas de résultat de nature à faire évoluer les recommandations internationales

1 : Seto T, Nosaki K, Shimokawa M, Toyozawa R, Sugawara S, Hayashi H, Murakami H, Kato T, Niho S, Saka H, Oki M, Yoshioka H, Okamoto I, Daga H, Azuma K, Tanaka H, Nishino K, Tohno R, Yamamoto N, Nakagawa K. Phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression (@Be Study). J Immunother Cancer. 2022 Feb;10(2):e004025. doi : 10.1136/jitc-2021-004025. PMID: 35105689; PMCID: PMC8808447.

2: Zhou C, Wang Z, Sun Y, Cao L, Ma Z, Wu R, Yu Y, Yao W, Chang J, Chen J, Zhuang W, Cui J, Chen X, Lu Y, Shen H, Wang J, Li P, Qin M, Lu D, Yang J. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer

#### PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

(GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. Lancet Oncol. 2022 Feb;23(2):220-233. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00650-1. Epub 2022 Jan 14. PMID : 35038432.

### 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 2022 – 2022

Pas d'articles obtenus

### 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 2022 – 2022

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)) AND ((HER2) OR (ERBB2)) ) AND (metastatic)

Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2022 – 2022

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

1 : Song Z, Li Y, Chen S, Ying S, Xu S, Huang J, Wu D, Lv D, Bei T, Liu S, Huang X, Xie C, Wu X, Fu J, Hua F, Wang W, Xu C, Gao C, Cai S, Lu S, Zhang Y. Efficacy and safety of pyrotinib in advanced lung adenocarcinoma with HER2 mutations: a multicenter, single-arm, phase II trial. BMC Med. 2022 Feb 1;20(1):42. doi: 10.1186/s12916-022-02245-z. PMID : 35101045; PMCID : PMC8805254.

### 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 2022 – 2022

2 articles obtenus : pas de liens avec le statut MET

0 articles retenus

### Recherche du statut *NTRK*

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 2022 – 2022

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 2022 – 2022

## PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

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

1 : Zhou C, Wang Z, Sun Y, Cao L, Ma Z, Wu R, Yu Y, Yao W, Chang J, Chen J, Zhuang W, Cui J, Chen X, Lu Y, Shen H, Wang J, Li P, Qin M, Lu D, Yang J. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2022 Feb;23(2):220-233. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00650-1. Epub 2022 Jan 14. PMID : 35038432.

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

### Titulaires d'AMM

Amgen : sotorasib  
Astrazeneca : durvalumab, osimertinib  
Bayer : larotrectinib  
Boehringer : afatinib  
Janssen : amivantamab  
Lilly : ramucirumab, selpercatinib  
Merck : pembrolizumab, tepotinib  
Novartis : ceritinib, capmatinib  
Pfizer : dacomitinib, crizotinib, lorlatinib  
Regeneron : cemiplimab  
Roche : atezolizumab, alectinib, entrectinib, pralsetinib  
Spectrum pharmaceutical : poziotinib  
Takeda : brigatinib, mobocertinib

### Principaux fabricants de DM

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

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

---

**PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES**  
**/ Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision**



52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00  
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer  
Tous droits réservés - Siren 185 512 777  
Conception : INCa  
ISBN : 978-2-37219-894-3  
ISBN net : 978-2-37219-895-0

DEPÔT LÉGAL JANVIER 2023

Pour plus d'informations  
**e-cancer.fr**

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

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00  
diffusion@institutcancer.fr