



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon

Recherche des altérations molé-
culaires somatiques

Validé par le Collège le 23 mai 2024

Table des figures

Figure 1. (A) Pourcentage des altérations moléculaires identifiées dans le cancer du poumon en population occidentale et (B) Pourcentage de patients avec une altération moléculaire en France avec (C) les différentes techniques de biologie moléculaire. 6

Figure 2. Les avis de la Commission de la transparence de la HAS et les décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM relatifs aux thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge du cancer du poumon. 19

Figure 3. Principaux résultats retenus dans la présente évaluation. 29

Figure 4. Place du NGS ciblé d'un panel de gènes dans la stratégie de prise en charge des CBNPC, proposée par la HAS. 31

Table des tableaux

Tableau 1. Données épidémiologiques et activité des plateformes de génétique moléculaire dans la prise en charge du cancer du poumon en France. 6

Tableau 2. PICOS² pour la question décisionnelle. 8

Tableau 3. Critères de sélection documentaire. 10

Tableau 4. Principaux résultats de l'évaluation technologique du MSAC sur l'évaluation du NGS ciblé d'un panel de gènes par rapport aux tests moléculaires monogéniques chez les patients ayant CBNPC. 14

Tableau 5. Sélection des gènes à inclure dans le panel selon les critères définis par la HAS. 21

Descriptif de la publication

| | |
|-------------------------------|---|
| Titre | Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon Recherche des altérations moléculaires somatiques |
| Méthode de travail | Analyse critique de la littérature synthétique identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites ; recueil de l'opinion des patients, des organismes professionnels et des institutions publiques de santé comme partie prenante. |
| Objectif(s) | Évaluation de la technique de séquençage haut débit ciblé et du panel de gènes dans la prise en charge du cancer du poumon en vue d'apprécier l'opportunité d'une prise en charge de l'acte par l'Assurance maladie. |
| Cibles concernées | Professionnels de santé, patients/usagers, industriels, institutionnels. |
| Demandeur | Direction générale de l'offre de soins (DGOS). |
| Promoteur(s) | Haute autorité de santé (HAS). |
| Pilotage du projet | Melissa HACHEM (cheffe de projet, Service évaluation des actes professionnels - SEAP) sous la direction de Denis-Jean DAVID (adjoint au chef de service) et de Cédric CARBONNEIL (chef du SEAP) et avec la contribution de Suzie DALOUR (assistante, SEAP). |
| Recherche documentaire | Recherche conduite par Virginie HENRY (documentaliste) et Juliette CHAZARENG (assistante documentaliste sous la responsabilité de Frédérique PAGES (cheffe du service documentation - veille). |
| Auteurs | Melissa HACHEM, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Cédric CARBONNEIL, chef de service, SEAP. |
| Validation | Version du 23 mai 2024 |
| Autres | Des illustrations présentées dans ce rapport ont été réalisées avec BioRender. |
| Actualisation | |
| Autres formats | |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mai 2024 – ISBN :

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| 1. Contexte | 5 |
| 1.1. Demande | 5 |
| 1.2. Acte de séquençage haut débit (NGS) ciblé | 5 |
| 1.3. Cancer du poumon et recherche des altérations moléculaires | 5 |
| 2. Méthode d'évaluation | 8 |
| 2.1. Périmètre et objectifs d'évaluation | 8 |
| 2.2. Méthode de travail | 9 |
| 2.3. Recherche et sélection documentaire | 10 |
| 2.3.1. Stratégie de recherche et critères de sélection | 10 |
| 2.3.2. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée | 10 |
| 2.4. Recueil du point de vue des parties prenantes et institutions publiques de santé | 11 |
| 2.4.1. Structures consultées | 11 |
| 2.4.2. Modalités de consultation | 11 |
| 3. Résultats de l'analyse critique de la littérature | 13 |
| 3.1. Résultats de la sélection documentaire | 13 |
| 3.2. Description et analyse méthodologique des documents retenus | 13 |
| 3.2.1. Rapports d'évaluation technologique (HTA) | 13 |
| 3.2.2. Revue systématique | 16 |
| 3.2.3. Recommandations de bonne pratique (RBP) professionnelles | 16 |
| 3.2.4. Avis de la Commission de la transparence (CT) de la HAS et décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM | 17 |
| 3.2.5. Panel de gènes | 20 |
| 3.2.6. Synthèse de l'analyse critique de la littérature | 22 |
| 4. Synthèse des points de vue des parties prenantes sollicitées | 23 |
| 5. Synthèse des remarques de l'institution publique sollicitée | 26 |
| 6. Conclusions | 27 |
| Références bibliographiques | 32 |
| Participants | 34 |
| Abréviations et acronymes | 35 |

1. Contexte

1.1. Demande

La présente évaluation s'intègre dans le cycle pluriannuel d'évaluations engagé pour répondre à la saisine de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) portant sur l'évaluation des actes de séquençage haut débit (ou NGS, pour *Next Generation sequencing*) ciblé en oncologie somatique¹. Ces actes sont actuellement inscrits au Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) qui en assure la prise en charge temporaire. Leur évaluation doit permettre d'apprécier le bienfondé de leur inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et/ou à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) en vue d'en assurer ainsi une prise en charge pérenne par la collectivité (article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale).

Cette évaluation porte sur l'examen d'un **panel de gènes par NGS ciblé** dans le **cancer du poumon**.

1.2. Acte de séquençage haut débit (NGS) ciblé

Les altérations moléculaires peuvent être identifiées par plusieurs techniques de biologie moléculaire :

- les techniques dites « ciblées » comme la réaction de polymérase en chaîne (ou PCR, pour *Polymerase chain reaction*) pour l'analyse des mutations et duplications des gènes, l'hybridation fluorescente *in situ* (ou FISH, pour *Fluorescence in situ hybridization*) pour la détection des fusions connues, etc. ; ces techniques ne donnent l'information que sur une cible thérapeutique à la fois ;
- l'analyse d'un panel de gènes ciblés séquencés par NGS ;
- ou le séquençage très haut débit pour l'analyse du génome entier² (le *Whole exome sequencing* et le *Whole genome sequencing*) (Figure 1).

Le NGS ciblé qui fait l'objet de cette évaluation est une technique de séquençage basée sur le multiplexage des cibles. Plusieurs parties du génome peuvent être séquencées simultanément à partir d'un seul échantillon prélevé pour le même patient, à condition de disposer d'une quantité suffisante de matériel ADN ou ARN. Les résultats sont obtenus sous forme de données brutes informatiques, traduites en séquences d'ADN ou d'ARN. C'est leur alignement et comparaison avec des bibliothèques de séquences génomiques de référence qui permet de déterminer la présence ou non d'altérations moléculaires dans le génome cible du patient. L'exploitation des résultats obtenus par NGS est ensuite effectuée grâce à des logiciels d'analyse de données en bio-informatique (1-3).

1.3. Cancer du poumon et recherche des altérations moléculaires

- Le cancer du poumon est un ensemble de tumeurs malignes prenant naissance au niveau des cellules des bronches ou, plus rarement, au niveau des cellules qui tapissent les alvéoles (4).
- Il existe deux types principaux de cancer du poumon : les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent 80 à 90 % des cas (5). Parmi les CBNPC, on distingue trois principaux sous-types histologiques : les adénocarcinomes/carcinomes non-épidermoïdes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à

¹ Actes de séquençage haut débit en oncologie somatique : N452 : forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb ; N453 : forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb ; N454 : forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb.

² [Plan France médecine génomique 2025](#).

grandes cellules (4). Le traitement du cancer du poumon varie selon son type et son stade d'évolution. Ainsi, La prise en charge du CBPC associe essentiellement la chimiothérapie à la radiothérapie ou à l'immunothérapie mais n'implique pas de thérapie ciblée sur de quelconques altérations moléculaires (6, 7) ; le **CBPC ne fera donc pas l'objet de ce présent rapport**. En ce qui concerne le CBNPC, la chirurgie est une option complémentaire à ces traitements (pour les CBNPC aux stades précoces et localement avancés), au même titre que les **thérapies ciblées** (notamment pour les CBNPC aux stades localement avancés et métastatiques) (8, 9). Ces traitements bloquent la croissance ou la propagation des cellules cancéreuses, en interférant avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine de leur développement ou dissémination (10).

- Les altérations moléculaires les plus fréquentes identifiées dans le cancer du poumon sont présentées en Figure 1 (11, 12).

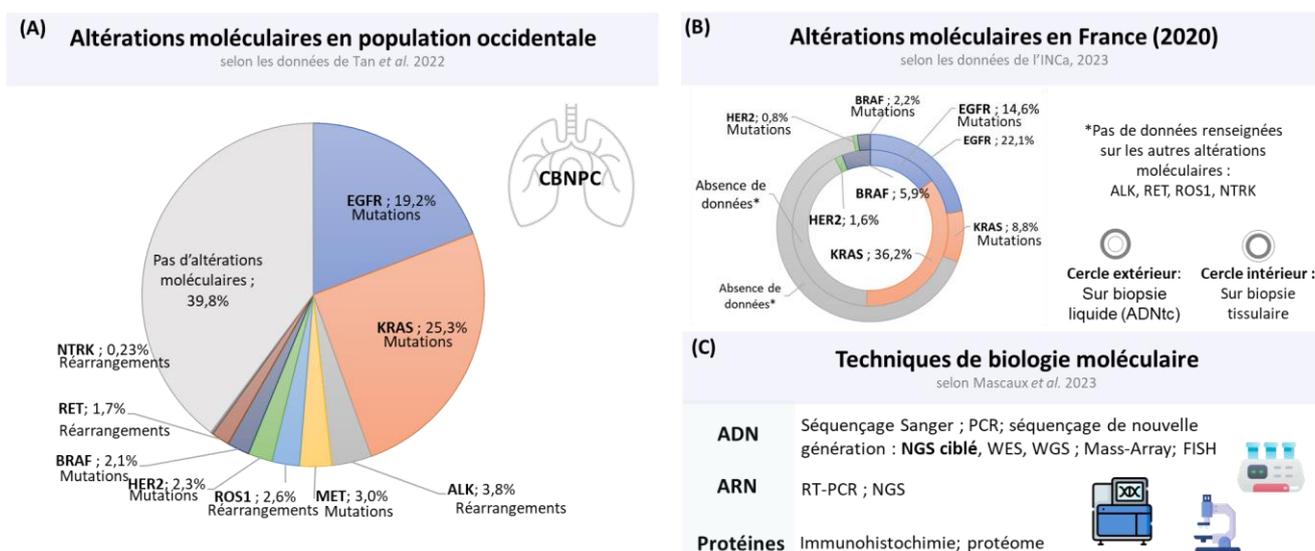


Figure 1. (A) Pourcentage des altérations moléculaires identifiées dans le cancer du poumon en population occidentale et (B) Pourcentage de patients avec une altération moléculaire en France avec (C) les différentes techniques de biologie moléculaire.

ADNtc : ADN tumoral circulant ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; FISH : Hybridation in situ fluorescente ; NGS : séquençage de nouvelle génération ; RT-PCR : réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse ; PCR : amplification en chaîne par polymérisation ; WES : Whole exome sequencing ; WGS : Whole genome sequencing.

- En France (Tableau 1), près de 45 % des patients présentant un cancer du poumon font désormais l'objet d'un test NGS, cette indication motivant à elle seule un peu plus de la moitié des NGS réalisés pour les patients atteints de tumeurs solides annuellement.

Tableau 1. Données épidémiologiques et activité des plateformes de génétique moléculaire dans la prise en charge du cancer du poumon en France.

| Cancer du poumon | | |
|---|--------|---|
| Incidence estimée en 2023 (13) | 53 000 | 3 ^{ème} cancer le plus fréquent |
| Nombre de décès estimé en 2018 (14) | 33 117 | 1 ^{ère} cause de décès |
| Nombre de patients pour lesquels un test NGS ciblé a été réalisé en 2020 (12) | 23 080 | 52 % des tests de NGS ciblé réalisés durant cette année |

- Différents enjeux se présentent lors du choix de la technique moléculaire : **(1)** la gestion de la quantité du tissu tumoral tout au long de la prise en charge médicale du patient, indispensable

à la décision thérapeutique ; **(2)** l'identification des altérations moléculaires pertinentes pour l'accès aux traitements et pour éviter toute perte de chance ; **(3)** l'optimisation de l'organisation des soins de sorte que le choix du test moléculaire tient compte d'un délai convenable à l'initiation du traitement ; et **(4)** la performance diagnostique des techniques moléculaires utilisées (15).

- La présente évaluation concerne uniquement les patients atteints d'un **CBNPC** vu que la prise en charge d'un CBPC ne repose pas sur le profilage moléculaire (6, 7).
- La présente évaluation porte sur le NGS ciblé d'un panel de gènes sur **biopsie tissulaire**.

2. Méthode d'évaluation

2.1. Périmètre et objectifs d'évaluation

L'objectif de cette évaluation est de déterminer l'intérêt du recours au NGS ciblé d'un panel de gènes pour préciser la prise en charge du CBNPC, dans le cadre des soins courants.

Question décisionnelle

Lors du diagnostic d'un CBNPC, le NGS ciblé d'un panel de gènes **sur biopsie tissulaire** pourrait-il se substituer aux tests moléculaires monogéniques ?

Les questions d'évaluation sont les suivantes :

- **Question 1** : Quelles altérations moléculaires est-il pertinent de rechercher dans la prise en charge d'un CBNPC, à quel stade, à quel moment, et avec quelle finalité ?
- **Question 2** : Les résultats du NGS ciblé d'un panel de gènes et des tests moléculaires monogéniques sont-ils concordants³ ?
- **Question 3** : Quel est l'impact du NGS ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale des patients par rapport aux tests moléculaires monogéniques ?

Les questions d'évaluation ont été transposées dans un résumé tabulé au format PICOS⁴ afin de guider la sélection et l'analyse des documents publiés (Tableau 2).

Tableau 2. PICOS² pour la question décisionnelle.

| | |
|-------------------------------|---|
| Population cible | Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules. |
| Intervention à évaluer | Séquençage haut débit (NGS) ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire. |
| Comparateurs | Tests moléculaires monogéniques : PCR (<i>Polymerase Chain Reaction</i>), IHC (immunohistochimie), FISH (<i>Fluorescence in situ hybridation</i>), séquençage de Sanger. À défaut, toute autre technique de biologie moléculaire d'intérêt dans la prise en charge du cancer concerné (pyroséquençage, etc.) ou aucun comparateur. |
| Critères d'évaluation | <ul style="list-style-type: none">– Performances diagnostiques : pourcentage de concordance positive et négative par rapport au(x) comparateur(s), concordance entre le séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire et le(s) comparateur(s).– Critère d'impact sur la prise en charge du patient : tout critère pertinent relatif au changement de la prise en charge entre le NGS ciblé d'un panel de gènes et les tests moléculaires monogéniques (ex : taux de rebiopsie, instauration/modification de traitements, etc.).– S'agissant d'un test d'intérêt thérapeutique, l'utilité clinique du NGS ciblé d'un panel de gènes est intrinsèquement liée à l'efficacité thérapeutique et l'intérêt clinique de la thérapie ciblée. Les avis de la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé et à défaut les décisions d'octroi d'accès compassionnel par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) relatifs aux thérapies ciblées considérées dans la prise en charge du cancer du poumon seront ainsi pris en compte. |
| Schéma d'études | <ul style="list-style-type: none">– Littérature synthétique : rapports d'évaluation technologique, revues systématiques avec ou sans méta-analyses.– Opinion d'experts : recommandations de bonne pratique professionnelles françaises, européennes et internationales. |

³ En absence de *Gold standard*, l'évaluation de la performance diagnostique de cet acte se base sur la concordance.

⁴ PICOS: *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design*.

La présente évaluation n'a pas pour objectif de définir les conditions de réalisation du NGS ciblé d'un panel de gènes. Celles-ci sont d'ores-et-déjà encadrées par l'Institut national du cancer (INCa) (1, 2) et par le Comité français d'accréditation (Cofrac) (3). Elles feront l'objet d'une évaluation à part qui sera commune à tous les actes de séquençage haut débit amenés à être évalués par la HAS.

2.2. Méthode de travail

L'évaluation du NGS ciblé dans le cancer du poumon (remplissant les critères d'éligibilité pour la procédure d'évaluation rapide⁵ des actes professionnels de la HAS), a consisté à :

- réaliser une analyse critique (1) de la littérature synthétique, notamment des revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyse (MA) ou des rapports d'évaluation technologique (ou HTA, pour *Health technology assessment*), et (2) des recommandations de bonne pratique (RBP) professionnelles françaises ou européennes ou des principales sociétés savantes concernées par le sujet ; littérature identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites ;
- identifier les avis de la Commission de la transparence (CT) de la HAS vis-à-vis des traitements utilisés dans la prise en charge du cancer du poumon ;
- recueillir le point de vue à titre collectif des organismes professionnels (Conseils nationaux professionnels (CNP), sociétés savantes, et associations de patients et usagers, concernés par le sujet et interrogés en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013⁶, sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis (analyse critique de la littérature synthétique et des RBP) et les conclusions pouvant en être tirées ;
- recueillir les remarques des institutions publiques de santé concernées par le sujet sur cette même version du rapport : INCa ;
- réunir ces éléments dans un argumentaire et élaborer un rapport d'évaluation qui sera soumis à la Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) pour examen, puis au Collège de la HAS pour validation.

Les enjeux de cette évaluation sont notamment de déterminer les altérations pertinentes à analyser par NGS ciblé. Selon le rapport de l'Institut québécois national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS (stratégies de classification et de stratification des variants somatiques, rapport en soutien au déploiement du profilage moléculaire des tumeurs solides adultes), le choix des gènes à inclure dans le panel devrait tenir compte (1) du niveau de preuve d'actionnabilité des altérations moléculaires et (2) du statut d'approbation réglementaire de la thérapie ciblée, et donc dépend du contexte national (17). Les modalités d'inclusion des gènes au panel recommandé par la HAS ainsi que l'actualisation du panel le cas échéant sont décrites et définies dans les principes d'évaluation établis par la HAS.

Pour ce faire, il a été décidé de compiler :

1. **les conclusions de la littérature synthétique et des RBP ;**
2. **la classification ESCAT⁷** des altérations moléculaires concernées, applicable dans tous les pays d'Europe et fondée sur les niveaux de preuve clinique et préclinique d'actionnabilité (19) ;

⁵ Haute Autorité de Santé. [Procédure d'évaluation rapide d'actes professionnels : critères et modalités de mise en œuvre](#). Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2018 (16).

⁶ [Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique](#).

⁷ Pour rappel, la [classification de l'ESCAT](#) (18) est composée de six tiers : I) cibles prêtes à l'utilisation dans les décisions cliniques de routine ; II) cibles expérimentales ; III) cibles hypothétiques ; IV) preuves précliniques d'actionnabilité ; V) développement de combinaisons (combinaisons potentielles de thérapies) ; et VI) manque de preuves d'actionnabilité (Annexe 8).

3. **les avis favorables de la CT** de la HAS relatifs aux thérapies ciblées, inhérents à l'accès et au remboursement de ces médicaments en France.

À noter que, lorsque l'analyse par NGS ciblé des gènes conditionne le recours :

- à un médicament disposant d'un accès précoce : le test sera pris en charge par le RIHN, conformément à la législation en vigueur⁸. Par conséquent, les gènes concernés ne relèvent pas de la présente évaluation,
- à un médicament disposant d'un accès compassionnel (Autorisation d'accès compassionnel - AAC et Cadre de prescription compassionnelle - CPC), délivré par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : les modalités de financement de ces tests sont en cours de définition. En outre, la HAS listera les gènes potentiellement concernés dans ce rapport, le cas échéant.

2.3. Recherche et sélection documentaire

2.3.1. Stratégie de recherche et critères de sélection

La stratégie de recherche bibliographique de la littérature est détaillée en Annexe 1. Les critères de sélection suivants ont été appliqués aux documents identifiés par la recherche documentaire :

- critères présentés selon la structuration PICOS (Tableau 2 ci-dessus) relatifs aux questions d'évaluation (voir chapitre 2.1), et ;
- critères du Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Critères de sélection documentaire.

| | |
|-----------------------------|---|
| Critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none">- Revue systématique avec ou sans méta-analyse- Rapport d'évaluation technologique- RBP françaises ou européennes, et des principales sociétés savantes concernées par le sujet (ASCO, IASLC/AMP/CAP) |
| Critères d'exclusion | <ul style="list-style-type: none">- Existence d'une RBP plus récente- Publications non disponibles en français ou en anglais- Publications antérieures à 2019 |

ASCO : American society of clinical oncology ; AMP : Association for molecular pathology ; CAP: College of American pathologists ; IASLC : International association for the study of lung cancer ; RBP : Recommandations de bonne pratique.

Une première étape de sélection bibliographique a été réalisée sur titres et résumés. Une seconde étape de sélection a été menée sur lecture intégrale des publications conservées à l'issue de la première étape de sélection. L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma en Annexe 2 et les motifs de non-inclusion des documents examinés sur publication *in extenso* sont également présentés en Annexe 3.

2.3.2. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

L'ensemble de la littérature sélectionnée a fait l'objet d'une critique méthodologique. La qualité des HTA et des revues systématiques avec et sans méta-analyse a été évaluée avec les outils AMSTAR-2 et INAHTA (Annexe 4, Annexe 5).

⁸ [Décret n° 2024-290 du 29 mars 2024 relatif aux conditions de prise en charge des actes innovants de biologie ou d'anatomopathologie hors nomenclatures](#)

2.4. Recueil du point de vue des parties prenantes et institutions publiques de santé

2.4.1. Structures consultées

Le point de vue collectif des organismes professionnels, des associations de patients et usagers a été recueilli en tant que partie prenante.

- ➔ Pour les professionnels de santé, ont ainsi été sollicités :
 - CNP de pneumologie - Fédération française de pneumologie (FFP-CNPP) ;
 - CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire (CNP-GCCM) ;
 - CNP de chirurgie thoracique et cardiovasculaire (CNP-CTCV) ;
 - CNP d'oncologie (CNPO) ;
 - CNP de biologie médicale (CNPBM) ;
 - CNP des pathologistes (CNPath) ;
 - Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO) ;
 - Société française d'immunothérapie du cancer (FITC).
- ➔ Pour les associations de patients et d'usagers, ont été sollicités :
 - Associations de patients, notamment : La ligue contre le cancer, De l'Air, ALK+ France cancer poumon.

Le point de vue des institutions publiques en santé a été également recueilli :

- ➔ Institut national du cancer (INCa).

2.4.2. Modalités de consultation

Ces structures ont été sollicitées en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013⁹, soit comme professionnels de santé, soit comme patient ou usager en tant que groupe concerné par le cancer du poumon, et donc par la prescription du NGS ciblé d'un panel de gènes, sa réalisation, son interprétation et sa prise en compte dans la prise en charge globale du patient. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS¹⁰.

En pratique, les président(e)s des organismes professionnels et associations de patients/usagers ont été sollicités afin que les structures qu'ils président, expriment leurs points de vue argumentés. Il leur a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS, ainsi qu'un exemplaire du rapport d'évaluation de la HAS contenant une présentation du contexte, l'analyse bibliographique et les conclusions qui en étaient issues.

En ce qui concerne les institutions publiques, il leur a été envoyé le rapport provisoire accompagné d'un courrier leur demandant de transmettre leurs remarques éventuelles.

Cette sollicitation a été envoyée le 20 décembre 2023. Les organismes professionnels et associations de patients/usagers ont répondu entre le 15 et le 26 janvier 2024.

Sur les douze structures consultées, huit ont répondu :

⁹ [Décret n°2013-413 du 21 mai 2013](#).

¹⁰ [Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS](#), juin 2014 (20).

- six ont répondu en remplissant le questionnaire envoyé par la HAS : CNPP, CNPBM, CNPath, GFCO, et les associations de patients : De l’Air et ALK+ France cancer poumon ;
- une a répondu sous la forme d’un courrier et de commentaires dans le rapport provisoire : INCa ; et
- une a indiqué ne pas être concernée par le sujet de l’évaluation : FITC.

Quatre des structures sollicitées n’ont pas répondu : CNP-GCCM, CNP-CTCV, CNPO et la Ligue contre le cancer.

Une synthèse, réalisée par la HAS, est présentée dans les chapitres 4 et 5 de ce rapport.

3. Résultats de l'analyse critique de la littérature

3.1. Résultats de la sélection documentaire

Le processus de sélection bibliographique est résumé en Annexe 2. Dix documents portant sur le NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire ont été sélectionnés parmi près de 194 publications identifiées¹¹.

Sur les dix documents retenus, il a été identifié :

- **trois rapports d'évaluation technologique** en 2022 de la HAS en France (21), de l'agence australienne *Medical services advisory committee* (MSAC) (22) et de l'Institut québécois national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) (23) ;
- **une revue systématique** en 2021 de Toress *et al.* (24), et ;
- **six recommandations de bonne pratique** de 2020 à 2023 françaises (8, 9, 15), européennes (19, 25) et américaines (26).

3.2. Description et analyse méthodologique des documents retenus

3.2.1. Rapports d'évaluation technologique (HTA)

Le rapport de l'agence australienne d'évaluation technologique (MSAC), publié en 2022 porte sur l'évaluation du NGS ciblé d'un panel de gènes (ADN ± ARN : EGFR, ALK, ROS1, MET_{ex14}) par rapport aux tests moléculaires monogéniques (PCR, IHC, FISH) dans le CBNPC (non-épidermoïde ou histologiquement non spécifié) (22). Il comporte une analyse de la performance diagnostique, de la sécurité, de l'impact clinique et budgétaire de l'acte. La revue systématique du MSAC a porté sur 49 études (revues systématiques, études diagnostiques, pronostiques et de cohortes) pour lesquelles la validité méthodologique a été appréciée (ASMTAR-2, QUADAS-2, QUIPS et SIGN, respectivement). La certitude des preuves des principaux résultats de l'évaluation a été évaluée par la méthode GRADE(27).

Ce rapport a une bonne qualité méthodologique ; il a été réalisé selon les standards internationaux en termes de recherche bibliographique, d'interprétation des données retenues, et de présentation des résultats (INAHTA, AMSTAR-2) (Annexe 4 et Annexe 5). La majorité des éléments d'évaluation parmi ceux définis dans le PICOS de ce présent rapport (notamment en termes de population, d'intervention, et de comparateur) a été appliquée par les auteurs du rapport du MSAC. Ces éléments constituent donc la source majeure de données retenues pour répondre à la question décisionnelle, formulée dans le chapitre 2.1. Lorsque citées, les informations issues du rapport du MSAC ont été rapportées telles que décrites (Tableau 4 ci-dessous).

¹¹ Date de la dernière veille bibliographique : 12/12/2023.

Tableau 4. Principaux résultats de l'évaluation technologique du MSAC sur l'évaluation du NGS ciblé d'un panel de gènes par rapport aux tests moléculaires monogéniques chez les patients ayant CBNPC.

| Nombre d'études (N) et effectifs | Résultats du NGS ciblé par rapport aux tests monogéniques et interprétation du MSAC | Niveau de preuve - GRADE (27) |
|---|--|--|
| Performance diagnostique | | |
| N=1 cohorte rétrospective (28) 4 040 patients | Taux de succès¹² du test <ul style="list-style-type: none"> • NGS ciblé : 62,4 % [60,7 - 64,0] <i>versus</i> tests non-NGS¹³ : 56,5 % [52,7 - 60,1] ; (<i>p</i>-value=0,004) – Proportion élevée d'échantillons testés avec succès donc meilleure utilisation du tissu tumoral par le NGS ciblé d'un panel de gènes ARN ou ADN ± IHC/FISH par rapport aux tests moléculaires monogéniques | Niveau de preuve faible : ⊕⊕⊖⊖ <ul style="list-style-type: none"> – Risque de biais faible à incertain (QUADAS 2) – Étude observationnelle |
| N=30 cohortes rétrospectives ou prospectives ; études cas-témoins 4 081 patients | Concordance¹⁴ <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de concordance total : 95,7 % [94,3 - 96,8] ; pourcentage de résultats discordants : 4,3 % [3,2 - 5,7] (gain marginal permis par NGS de l'ordre de 2 % : 3,5 % <i>vs</i> 0,8 % altérations moléculaires actionnables supplémentaires détectées par le NGS et les tests moléculaires monogéniques, respectivement) ; coefficient <i>kappa</i> : 0,884 – Concordance très élevée entre le test NGS ciblé d'un panel de gènes (EGFR, ALK, ROS1, METexon14) et les tests moléculaires monogéniques | Niveau de preuve modéré : ⊕⊕⊕⊖ <ul style="list-style-type: none"> – Risque de biais faible à incertain (QUADAS 2) – Faible niveau d'incertitude grâce au nombre des études (n=30) et la cohérence intra-études |
| Changement de la prise en charge | | |
| N=2 séries de cas – 225 patients | Taux de rebiopsie <ul style="list-style-type: none"> • Taux de rebiopsie chez les patients avec une insuffisance de l'échantillon tumorale (pour qu'il puisse être testé par le NGS) est de 13,3 %¹⁵ et de 43,4 %¹⁶ – Faible taux de rebiopsie (due peut-être à l'utilisation du NGS sur l'ADNtc) | Niveau de preuve très faible : ⊕⊖⊖⊖ <ul style="list-style-type: none"> – Risque de biais faible à incertain (QUADAS 2) – Absence de comparaison directe entre le taux de rebiopsie en cas de prise en charge par le NGS ciblé et les tests moléculaires monogéniques |
| N=6 séries de cas (avant/après) – 99 patients | Taux de thérapies ciblées administrées <ul style="list-style-type: none"> • Thérapies ciblées administrées dans 17,6 % à 100 % chez les patients ayant des altérations moléculaires détectées par NGS ciblé et manquées par les tests moléculaires monogéniques – L'utilisation de NGS ciblé influence les traitements administrés aux patients dont les résultats sont discordants | Niveau de preuve très faible : ⊕⊖⊖⊖ <ul style="list-style-type: none"> – Risque de biais faible à incertain (QUADAS 2) – Études à faible effectif et très hétérogènes |
| Sécurité | | |
| N=1 revue systématique 2 326 patients | Sécurité <ul style="list-style-type: none"> • Taux d'effets indésirables chez les patients ayant fait une biopsie : 17 % [IC : 12 ; 36 %] ; taux de pneumothorax : 9,2 % [IC : 4 ; 15,7 %] | Niveau de preuve faible : ⊕⊕⊖⊖ <ul style="list-style-type: none"> – Risque modéré de biais (AMSTAR-2) – La fréquence des événements indésirables était hétérogène |

¹² Taux de succès du test : taux de positivité du test.

¹³ [Séquençage de Sanger, MassARRAY, pyroséquençage, droplet digital PCR](#), etc. (28).

¹⁴ Calcul par la HAS : (1) coefficient kappa : 0,884 ; (2) pourcentage de concordance positive : 97 % IC [93 % ; 98 %] ; (3) pourcentage de concordance négative : 95 % IC [94 % ; 97 %]. Le détail du calcul est présenté dans l'annexe 6.

¹⁵ [Li et al. 2021](#) (29): 23/173 (13,3 %) rebiopsie tissulaire pour analyse par NGS et 143/173 (82,7 %) pour analyse par NGS sur biopsie liquide.

¹⁶ [Gutierrez et al., 2017](#) (30): 23/53 (43,3 %) rebiopsie tissulaire et 30/53 (56,6 %) non testés.

| Nombre d'études (N) et effectifs | Résultats du NGS ciblé par rapport aux tests monogéniques et interprétation du MSAC | Niveau de preuve - GRADE (27) |
|----------------------------------|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Association de la rebiopsie avec des effets indésirables - Le taux élevé de succès du NGS ciblé induirait une diminution de recours à la rebiopsie et donc moins d'effets indésirables | <ul style="list-style-type: none"> - La population était indirecte car aucune des rebiopsies n'a été réalisée en raison d'une insuffisance du tissu tumoral au moment du diagnostic (toutes les rebiopsies étaient dues à la progression de la maladie) |

ADNtc : ADN tumoral circulant ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; FISH : Hybridation in situ fluorescente ; IC : Intervalle de confiance ; IHC : Immunohistochimie ; MSAC : Medical services advisory committee ; NGS : séquençage de nouvelle génération.

Malgré quelques réserves sur la qualité de certaines études, le MSAC a considéré que le NGS ciblé d'un panel de gènes ADN ± ARN, par rapport aux tests moléculaires monogéniques, présente : (1) **une efficacité légèrement supérieure** du fait d'un meilleur taux de succès et de sa capacité à détecter des altérations moléculaires supplémentaires, et (2) une **sécurité supérieure** grâce à la diminution du besoin de recours à une rebiopsie.

Le MSAC a donc émis un avis favorable pour le remboursement du NGS ciblé d'un panel de gènes ADN ± ARN :

- ➔ incluant les altérations moléculaires suivantes : EGFR, ALK, ROS1, MET exon14, KRAS, BRAF, RET et NTRK1/2/3 ;
- ➔ uniquement chez les patients ayant un CBNPC non-épidermoïde ou non spécifié.

Le rapport de l'Institut québécois d'évaluation technologique (INESSS), publié en 2022 porte sur l'évaluation d'une trousse commerciale *Ampliseq* pour le Focus Panel^{MC} (Illumina^{MC}) (23). Il s'agit d'un panel de gènes de 52 altérations moléculaires somatiques pour analyse par NGS ADN et ARN ciblé dans six tumeurs solides (cancer du poumon, cancer colorectal, tumeurs stromales gastro-intestinales, mélanome, cancer de la thyroïde, cancer de la vessie). En toute logique, l'analyse de ce rapport a porté essentiellement sur les données relatives au cancer du poumon, notamment sur les 11 gènes (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, RET, MET, ERBB2, NTRK1/2/3) et plus précisément dans le CBNPC (aux stades localement avancé ou métastatique). L'évaluation rapide de l'INESSS est appuyée sur sept RBP récentes (2018-2022) des principales sociétés savantes impliquées dans le domaine, pour lesquelles la validité méthodologique a été appréciée par AGREE-2. Ces opinions professionnelles ont été jugées de qualité faible à modérée. L'INESSS ne s'est pas prononcé sur l'utilité clinique du NGS ciblé du panel de gènes dans le CBNPC. Toutefois, elle a souligné l'avantage majeur du NGS : sa capacité d'analyser plusieurs gènes simultanément à partir d'une quantité limitée de tissu tumoral, améliorant donc la qualité des soins offerts aux patients, notamment en réduisant les délais (23).

Le rapport de la HAS, publié en 2022 porte sur l'évaluation de l'acte de détection d'altérations du gène RET par technique de séquençage nouvelle génération, notamment dans le CBNPC (21). La HAS a émis un avis favorable pour le remboursement de cet acte compte tenu : des RBP, des avis de la CT favorables aux remboursements de RETSEVMO¹⁷ et GAVRETO¹⁸ et de la réaction des parties prenantes.

¹⁷ Haute Autorité de Santé. [Selpercatinib, Retsevmo 40 mg et 80 mg, gélules première évaluation. Commission de la transparence, avis conditionnel 2 juin 2021](#). Saint-Denis La Plaine: HAS ; 2021 (31).

¹⁸ Haute Autorité de Santé. [Pralsetinib, Gavreto 100 mg, gélule première évaluation. Commission de la transparence avis conditionnel 23 mars 2022](#). Saint-Denis La Plaine: HAS ; 2022 (32).

3.2.2. Revue systématique

La revue systématique de **Toress et al.**, publiée en 2021 porte sur l'utilité clinique du NGS ciblé d'un panel de gènes chez les patients ayant un CBNPC (24). La recherche documentaire a été réalisée jusqu'en février 2020 dans des bases de données (Medline, Embase, The Cochrane Central, LILACs) et sur des sites internet (OpenGrey, clinicaltrial.gov). Soixante-deux études observationnelles et des séries de cas ont été incluses (dont 45 études sur la prévalence des altérations moléculaires et 17 études sur l'utilité clinique). Les biais des études ont été estimés par les auteurs par l'outil ROBINS-I¹⁹. Le processus de sélection des études et d'extraction de leurs données a été réalisé par deux lecteurs indépendants. Cette RS a été réalisée selon les standards internationaux en termes de recherche bibliographique, d'interprétation des données retenues, et de présentation des résultats (PRISMA et AMSTAR-2) (Annexe 4 et Annexe 5).

Néanmoins, l'exploitation des résultats de cette RS dans le cadre de cette évaluation n'a pas été possible. En effet, l'analyse détaillée des études qui y ont été incluses soulève plusieurs problématiques. Les auteurs ont souligné une hétérogénéité majeure entre les études (diversité des techniques moléculaires utilisées, des gènes analysés dans des contextes médicaux différents), ce qui ne leur a pas permis d'effectuer une extraction homogénéisée des données et la construction des tableaux de contingences nécessaires au calcul des performances diagnostiques. En outre, les études incluses avaient un fort risque de biais puisque la majorité d'entre elles (1) était rétrospective, (2) a adopté la méthode d'échantillonnage par convenance et (3) n'a publié que les résultats cliniques des patients pour lesquels l'altération moléculaire a été détectée. Par ailleurs, comme aucun essai contrôlé randomisé n'a été identifié, les auteurs ont évalué la validité clinique des tests NGS sous l'hypothèse que les thérapies ciblées ne sont efficaces que chez les patients dont les tumeurs présentent des altérations moléculaires ciblées. Donc, l'analyse était limitée aux patients ayant une altération moléculaire détectée par le NGS et les patients n'ayant pas d'anomalie génétique identifiée par NGS n'ont pas été pris en compte. Pour toutes ces raisons, cette RS ne contribue donc pas aux résultats de ce présent rapport et son analyse est présentée uniquement à titre d'information.

3.2.3. Recommandations de bonne pratique (RBP) professionnelles

Six recommandations de bonne pratique récentes ont été analysées dans le cadre de l'évaluation du NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire chez les patients ayant un CBNPC. La présentation détaillée de ces RBP est exposée en Annexe 7. Il s'agit de :

- **trois positionnements d'organismes français :**
 - une RBP de l'INCa sur le choix de la stratégie des tests moléculaires chez les patients atteints d'un CBNPC, publiée en 2023 (15),
 - deux référentiels sur la stratégie de prise en charge médicale des patients atteints d'un CBNPC, un de 2023 du réseau régional Auvergne Rhône-Alpes (AURA) en oncologie thoracique (8), et un en 2022 des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (OncoBFC), du Grand Est (NEON) et d'Île-De-France (ONCORIF) (9) ;
- **deux positionnements de l'organisme européen - *European society for medical oncology (ESMO)* :**
 - une de 2023 sur la stratégie de prise en charge médicale des patients ayant un CBNPC métastatique avec une addiction oncogénique (25),
 - une de 2020 sur l'utilisation du NGS ciblé d'un panel de gènes pour les tumeurs solides et métastatiques dont le CBNPC (19) ;

¹⁹ [Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions.](#)

- un positionnement de l'organisme américain - *American society of clinical oncology (ASCO)* :
 - de 2022 sur l'utilisation du NGS ciblé d'un panel de gènes chez les patients pour les tumeurs solides et métastatiques dont le CBNPC (26).

La méthode d'élaboration de ces RBP est insuffisamment décrite pour la majorité. Toutefois, certaines RBP s'appuient sur l'analyse, mais non systématique, de données issues de la littérature dont la méthode de recherche et de sélection documentaire est plus ou moins décrite. Les conclusions de certaines RBP sont gradées mais la majorité s'appuie essentiellement sur l'avis d'experts. Les définitions des grades de recommandation et des niveaux de données probantes des organismes cités sont présentées en Annexe 8.

La majorité de ces RBP préconise ou encourage, dans la pratique courante, le recours au NGS ciblé d'un panel de gènes ADN ± ARN, dans un but thérapeutique :

- chez les patients ayant un CBNPC non-épidermoïde ou épidermoïdes chez les patients non ou peu tabagiques ;
- aux stades localement avancés non réséqués (15) et/ou aux stades métastatiques ;
- avant la première ligne du traitement, et en cas de progression sous traitement par thérapie ciblée (sauf en cas d'urgence) ;
- pour rechercher, au minimum, les altérations moléculaires suivantes : EGFR, KRAS, BRAF, HER2/ERBB2, MET, ALK, ROS1, NTRK1/2/3, RET ;
- pour identifier des cibles thérapeutiques ou comme critère de non-réponse à une immunothérapie ;
- pour un délai de rendu du résultat dans les trois semaines calendaires suivant la date de prélèvement.

Au total, sur le plan méthodologique des HTA, l'analyse du MSAC a porté essentiellement sur une revue systématique de la littérature, et celle de la HAS et de l'INESSS sur la littérature synthétique et la consultation des parties prenantes. Pour ce qui est des RBP, plusieurs biais se présentent dans leur méthode d'élaboration. La majorité de ces RBP n'ont pas explicité leur stratégie de recherche des preuves scientifiques et n'ont pas réalisé une analyse systématique et exhaustive de la littérature.

Quant aux conclusions des HTA, le niveau de preuve des données analysées par le MSAC variait en fonction de la question traitée. La majorité des RBP s'est appuyée principalement sur l'avis d'experts, donc sera à prendre avec réserve. Néanmoins, certaines RBP ont été gradées ou ont utilisé des échelles de hiérarchisation des données selon les preuves scientifiques disponibles.

3.2.4. Avis de la Commission de la transparence (CT) de la HAS et décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM

Dans le CBNPC, la caractérisation moléculaire de la tumeur constitue un enjeu majeur pour orienter la prescription de certaines thérapies ciblées, notamment les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)²⁰.

Pour rappel, lorsque l'analyse par NGS ciblé des gènes conditionne le recours :

²⁰ Un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) est : « une thérapie ciblée qui agit en bloquant des enzymes connues sous le nom de tyrosine kinases. Ces enzymes sont impliquées dans la croissance et le développement des cellules. En bloquant ces tyrosines kinases, les inhibiteurs contribuent à limiter la division et le développement des cellules cancéreuses » ([Lien](#)).

- à un médicament disposant d'un accès précoce : le test sera pris en charge par le RIHN, conformément à la législation en vigueur²¹. Par conséquent, les gènes concernés ne relèvent pas de la présente évaluation ;
- à un médicament disposant d'un accès compassionnel (AAC et CPC), délivré par l'ANSM : les modalités de financement de ces tests sont en cours de définition. En outre, la HAS listera les gènes potentiellement concernés dans ce rapport, le cas échéant.

Les médicaments, pour lesquels la prescription est guidée par le statut d'une altération moléculaire dans le CBNPC et ayant bénéficiés d'un avis de la CT de la HAS et à défaut d'une décision d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM (AAC ou CPC), sont présentés dans la figure ci-dessous.

²¹ [Décret n° 2024-290 du 29 mars 2024 relatif aux conditions de prise en charge des actes innovants de biologie ou d'anatomopathologie hors nomenclatures](#)

| GENES | 1 ^{ère} LIGNE DE TRAITEMENT | A PARTIR DE LA 2 ^{ème} LIGNE DE TRAITEMENT |
|-------|---|---|
| RET | + Selpercatinib* | Pralsetinib* Selpercatinib* |
| NTRK | + Entrectinib* | Larotrectinib* Repotrectinib*, AAC |
| ROS1 | + Crizotinib* Entrectinib* - Cemiplimab*# | Crizotinib* Repotrectinib*, AAC |
| ALK | + Crizotinib* Ceritinib* Brigatinib* Alectinib* Lorlatinib* - Cemiplimab*# Pembrolizumab* Atezolizumab* Nivolumab / Ipilimumab* Durvalumab / Tremelimumab* | Crizotinib* Alectinib* Brigatinib* Ceritinib* Lorlatinib* Durvalumab♣ |
| EGFR | + Gefitinib*# Erlotinib*# Osimertinib*# Afatinib*# Ramucirumab* Dacomitinib*# - Cemiplimab*# Pembrolizumab* Atezolizumab* Nivolumab / Ipilimumab* Durvalumab / Tremelimumab* | Osimertinib*# Gefitinib*# Atezolizumab*# Osimertinib ▶ adj Amivantamab* Pembrolizumab*# Mobocertinib*, AAC Durvalumab♣ |
| MET | + | Crizotinib*#, RTU/CPC Capmatinib* |
| BRAF | + | Trametinib/Dabrafenib* |
| KRAS | + Adagrasib, AAC* | Sotorasib* Adagrasib, AAC* |

Figure 2. Les avis de la Commission de la transparence de la HAS et les décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM relatifs aux thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge du cancer du poumon.

AAC : Autorisation d'accès compassionnel ; RTU : recommandation temporaire d'utilisation devient cadre de prescription compassionnelle (CPC) ; # Stade localement avancé ; ▶ Stade IB-III A ; *Stade avancé ou métastatique ; • Tumeurs solides ; ♣ : Stade III non opérable ; (+) gène altéré ; (-) gène non altéré.

~~Avis défavorable de la HAS au remboursement~~

Avis favorable de la HAS au remboursement

3.2.5. Panel de gènes

Comparativement aux tests moléculaires monogéniques, l'utilisation du NGS ciblé permet d'analyser simultanément plusieurs altérations moléculaires chez plusieurs patients. Les enjeux de cette évaluation sont notamment de déterminer les altérations pertinentes à analyser par NGS ciblé. Selon le rapport de l'INESSS, le choix des gènes à inclure dans le panel devrait tenir en compte (1) du niveau de preuve d'actionnabilité des altérations moléculaires, et (2) du statut d'approbation réglementaire de la thérapie ciblée (17), et donc dépend du contexte national.

Par conséquent, les altérations moléculaires identifiées grâce à l'analyse de la littérature synthétique et des opinions professionnels retenus dans le cadre de cette évaluation ont été synthétisées dans le Tableau 5 (ci-dessous). Y figurent également les avis de la CT de la HAS et à défaut les décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM²² relatifs aux thérapies ciblées, et les scores de la classification ESCAT, le cas échéant. Ces éléments permettent de conclure sur l'intégration ou non des altérations moléculaires candidates au panel recommandé (voir Tableau 5).

²² Pour rappel, les modalités de financement de l'analyse par NGS ciblé des gènes liés à un médicament disposant d'un accès compassionnel sont en cours de définition.

Tableau 5. Sélection des gènes à inclure dans le panel selon les critères définis par la HAS.

| Gènes candidats | | EGFR | ALK | ROS1 | BRAF _{V600E} | RET | KRAS G12C | MET | NTRK | HER2 | NRG1 | PIK3CA | BRCA1/2 |
|--|--|---|--|--|-----------------------|--------------|----------------|---|--------------|---|--------------|-----------------------------|-----------|
| Altérations moléculaires | | Del19, L858R T790M mutations rares* Insertion ex20 | Fusions (mutations de résis- tance) | Fusions (mutations de résis- tance) | Mutations | Fu- sions | Muta- tions | Mutations exon 14 amplifica- tions | Fu- sions | Mutations <i>hotspot</i> Amplifica- tions | Fu- sions | Mutations <i>hotspot</i> | Mutations |
| Australie | MSAC, 2022 (22) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | - | - | - | - |
| France | INCa, 2023 (15) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | - | - | - |
| France | Couraud <i>et al.</i> , 2023 (8) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ▶ | - | - |
| Europe (ESMO) | Hendriks <i>et al.</i> , 2023 (25) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | - | - | - |
| France | ONCOLOGIK, 2022 (9) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ▶ | - | - |
| Etats-Unis (ASCO) | Chakravarty <i>et al.</i> , 2022 (26) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | - | - | - | - |
| Europe (ESMO) | Mosele <i>et al.</i> , 2020 (19) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | - | ✓ | ✓ | - | - | - | - |
| Classification ESCAT** (19) | | IA IA IB IIB** | IA | IB | IB | IC | IIB | IB IIB | IC● | IIB | IIIB | IIIA● | IIIA● |
| Avis de la CT et à défaut accès compassionnel de l'ANSM | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | RTU ou CPC | AAC | | | | |
| Intégration dans le panel de gènes (ADN/ARN) | | O | O | O | O | O | O | P | P | P | N | N | N |

AAC : Autorisation d'accès compassionnel ; ASCO : American society of clinical oncology ; CPC : cadre de prescription compassionnelle ; CT : Commission de la transparence ; ESMO : European society for medical oncology ; INCa : Institut national du cancer ; MSAC : Medical services advisory committee ; RTU : recommandation temporaire d'utilisation.

O : Oui ; N : Non ; P : potentiellement ; * Mutations rares : G719X (exon 20), L816Q (exon 21), S768I (exon 20) ; ** classification ESCAT relative à chaque altération ; | : et/ou ; ● : CBNPC épidermoïde ; ■ CBNPC non-épidermoïde ; ▶ en option ; ✓ : avis favorable au remboursement par la CT de la HAS.

3.2.6. Synthèse de l'analyse critique de la littérature

Au total, selon ces documents analysés (trois HTA et six RBP), l'utilisation du NGS ciblé d'un panel de gènes est consensuellement recommandée (hormis la position de l'INESSS), dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un CBNPC.

Les RBP précisent les sous-types histologiques et les stades concernés (non-épidermoïdes ou épidermoïdes chez les patients non ou peu tabagiques ; stades localement avancés et/ou stades métastatiques), le panel de gènes candidats (EGFR, KRAS, BRAF, HER2/ERBB2, MET, ALK, ROS1, NTRK1/2/3, RET) ainsi que la place de cet acte dans la stratégie de prise en charge médicale du patient (avant la 1^{ère} ligne de traitement sauf en cas d'urgence, et lors de la progression sous traitement par thérapie ciblée). Seul le rapport du MSAC rapporte les performances diagnostiques du NGS ciblé d'un panel de gènes dans cette indication. En absence de *Gold standard*, l'évaluation de la performance diagnostique de cet acte se base sur la concordance des deux tests. L'analyse des données démontre que les résultats du test index et de(s) comparateur(s) sont en accord presque parfait (coefficient kappa : 0,884) avec une meilleure capacité du NGS à détecter des altérations moléculaires. En outre, grâce à l'approche GRADE « *linked evidence* »²³, le MSAC a pu justifier les bénéfices du NGS ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du CBNPC au vu de ces performances diagnostiques. **Les avantages de cet acte mis en avant sont donc sa capacité : (1) de faire un meilleur usage du tissu tumoral, et (2) de diminuer le besoin de recours à une rebiopsie donc moins d'effets indésirables.** Quant à l'utilité clinique du NGS ciblé, elle resterait la même quel que soit le test moléculaire utilisé car, lorsque la biopsie est positive, le traitement est administré. Elle est donc intrinsèquement liée à l'efficacité et au bénéfice clinique de la thérapie ciblée. Par conséquent, en plus de la littérature synthétique et des opinions professionnelles, cette évaluation a tenu compte des avis de la CT de la HAS. Le panel de gènes à analyser par NGS ciblé est ainsi le suivant : EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, KRAS. Par ailleurs, les gènes liés à un traitement disposant d'un accès compassionnel²⁴ sont : MET et NTRK1/2/3 (voir Tableau 5).

²³ L'approche GRADE « *linked evidence* » : stratégie méthodologique ayant pour but d'établir un lien entre les données des études diagnostiques à des résultats cliniques en absence d'études évaluant directement l'impact clinique des tests diagnostiques (27).

²⁴ Pour rappel, les modalités de financement de l'analyse par NGS ciblé des gènes liés à un médicament disposant d'un accès compassionnel sont en cours de définition.

4. Synthèse des points de vue des parties prenantes sollicitées

Pour rappel (voir Chapitre 2.4), six des onze organismes professionnels et associations de patients/usagers sollicités ont répondu en retournant le questionnaire rempli et/ou sous forme de commentaires du rapport provisoire ; leurs points de vue sont reproduits *in extenso* en Annexe 9. Ne seront listées ici que les principales remarques émises par les structures sollicitées.

Parmi les six formulaires retournés à la HAS :

- quatre organismes professionnels sont en accord avec les conclusions provisoires du rapport : le CNP de biologie médicale, le GFCO et les associations de patients/usagers : De l'air et ALK+ France cancer poumon ; et
- deux organismes professionnels sont en accord avec les conclusions provisoires du rapport sous réserve des commentaires signalés : le CNP des pathologistes et le CNP de pneumologie.

Concernant la population cible

Dans son rapport provisoire, la HAS proposait l'utilisation du NGS ciblé d'un panel de gènes chez les patients non-épidermoïdes ou épidermoïdes jeunes non ou peu tabagiques, aux stades localement avancés non réséqués/non résécables et/ou stades métastatiques afin d'identifier des cibles thérapeutiques.

- La majorité des structures sollicitées **ne souhaite pas restreindre l'accès aux NGS sur des critères d'âge et/ou de statut tabagique et/ou de sous-type histologique**, sans fournir d'éléments de preuve permettant d'appuyer cette validation :
 - le CNPP souligne « l'existence des altérations moléculaires ciblables dans le CBNPC épidermoïde » et « les difficultés régulièrement rencontrées par les pathologistes pour établir avec certitude, concordance et reproductibilité le type histologique » ;
 - le GFCO insiste pour ne pas restreindre l'accès au NGS aux patients non ou peu tabagiques, « même si l'impact de trouver une altération y est plus grand » ;
 - le CNPBM estime que la restriction de l'accès au NGS à ces catégories risquerait d'induire une perte de chance chez ces patients. Le CNP a fourni deux exemples pour appuyer sa position : « les mutations du gène EGFR, bien qu'étant plus fréquentes chez les patients non-fumeurs et dans le sous-type non épidermoïde, peuvent être également retrouvées dans les autres catégories de patients et sont également associées à une efficacité des inhibiteurs d'EGFR. Par ailleurs, d'autres cibles thérapeutiques, comme la mutation KRAS p.G12C (prédictive de l'efficacité du Sotorasib) sont plus fréquentes chez les patients tabagiques ».
- La majorité des structures sollicitées rejoint l'analyse de la HAS sur **l'utilité clinique du NGS ciblé d'un panel de gènes aux stades localement avancés non réséqués/non résécables et métastatiques**. Il a également été souligné :
 - par le CNPath « le non-respect du stade par les cliniciens » le prescrivant dès le diagnostic pour un gain de temps dans la prise en charge des patients et le déclenchement de ce « *testing reflexe* » par le pathologiste « afin d'optimiser la prise en charge du patient donc n'a

peut-être pas toujours en sa possession les informations précises permettant la stadification de la maladie » ;

- d'autres stades pour lesquels l'analyse par NGS pourrait être justifiée, notamment pour les stades précoces (l'analyse du gène EGFR, réarrangement de ALK). A ces stades précoces, les avis ne sont pas parfaitement concordants quant à la méthode d'analyse à privilégier (analyse monogénique ou panel par NGS).

Compte tenu des remarques des parties prenantes et de l'absence de précision du sous-type histologique dans la majorité des avis favorables de la CT relatifs aux thérapies ciblées indiquées dans le CBNPC, la population cible ne sera pas restreinte sur des critères de sous-types histologiques. De même, étant donné que les critères d'âge et de statut tabagique s'appliquent uniquement pour le CBNPC épidermoïde, ils ne seront plus considérés donc comme des critères de restriction.

Concernant le panel de gènes

Dans son rapport provisoire, la HAS proposait d'analyser par NGS le panel de gènes suivant : EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, KRAS, MET.

- La majorité des structures est en accord avec le **panel de gènes retenu** par la HAS. **Toutefois, certaines de ces structures souhaiteraient inclure d'autres gènes (NTRK1/2/3, HER2, NRG1) au panel proposé**, malgré l'absence de thérapie ciblée ayant fait l'objet d'un avis favorable de la HAS. Ainsi, les structures ont indiqué que l'analyse simultanée de ces gènes « prometteurs » :
 - reste « capitale » pour identifier les patients potentiels éligibles à des thérapeutiques innovantes et pour éviter toute perte de chance ;
 - aurait un impact organisationnel limité (au niveau opérationnel, et en termes de coût) ; et ne justifierait en aucune raison une cotation additionnelle.

À ce jour, il n'est pas proposé d'inclure les gènes NTRK1/2/3, HER2 et NRG1 dans le panel de gènes, principalement du fait de l'absence de remboursement des thérapies ciblées associées à ces altérations moléculaires (voir chapitre 3.2.4) :

- NTRK 1/2/3 : malgré la classification de l'ESCAT IC (indiquant que les fusions des gènes NTRK1/2/3 sont des cibles thérapeutiques prêtes à l'utilisation dans les décisions cliniques de routine), **présentement l'Entrectinib et le Larotrectinib n'ont pas fait l'objet d'avis favorables de la CT de la HAS** ;
- HER2 et NRG1 : au stade de la rédaction du présent rapport, les analyses de ces gènes relèvent toujours du cadre de la recherche et non des soins courants (HER2 : Tier ESCAT IIB cible expérimentale ; NRG1 : Tier ESCAT IIIB cible hypothétique).

Concernant la stratégie d'analyse

Dans son rapport provisoire, la HAS a soumis deux propositions d'algorithmes d'analyse : **(1) une stratégie combinant d'emblée l'analyse par NGS d'un panel de gènes sur ADN et sur ARN** afin d'identifier l'ensemble des altérations moléculaires pertinentes d'intérêt thérapeutique : EGFR, BRAF, KRAS, MET, ALK, ROS1 et RET, et à défaut, **(2) une stratégie séquentielle** réalisant dans un premier temps une analyse d'un panel de gènes sur ADN : EGFR, BRAF, KRAS, MET et en l'absence de mutations identifiées, la recherche d'altérations moléculaires par une analyse d'un panel de gènes sur ARN : ALK, ROS1, RET, par NGS.

- **La majorité des organismes a retenu la stratégie avec panel NGS ciblant les altérations théranostiques d’emblée.** En outre, d’autres commentaires ont été formulés, dont les principaux sont :
 - le CNPBM souligne l’importance de distinguer le séquençage par NGS sur ADN (DNAseq) du séquençage par NGS sur ARN (RNAseq) nécessitant des prélèvements distincts, des méthodes pré-analytiques et analytiques spécifiques. Il indique également que la stratégie d’analyse doit être adaptée au contexte clinique (au diagnostic et en cas de progression sous traitement par thérapie ciblée) ;
 - le CNPBM et le GFCO ont précisé les avantages et les limites de ces analyses : le séquençage sur ADN est adapté à la détection des mutations mais est limité sur les fusions rares, alors que le séquençage sur ARN est adapté à la détection des fusions géniques et des altérations d’épissage mais est limité sur les variants ponctuels de faible fréquence allélique. Ces deux structures s’accordent sur le fait que ces deux analyses (DNAseq et RNAseq) doivent faire l’objet de deux cotations distinctes qu’elles soient réalisées simultanément ou bien séquentiellement ;
 - le CNPath estime qu’il est plus raisonnable de ne pas préciser le type d’acides nucléiques car « il existe des panels à partir d’ARN qui permettent la recherche de mutations et d’altérations en un séquençage » ;
 - plusieurs arguments ont été mentionnés en faveur de la stratégie d’analyse d’emblée par NGS d’un panel de gènes (ADN et ARN) : préservation maximale du matériel tumoral, réduction des délais dans la prise en charge du patient, capacité à détecter des adénocarcinomes rares avec des altérations moléculaires concomitantes, compatibilité avec les innovations thérapeutiques futures et amélioration de la qualité des soins.

Compte tenu de ces remarques, l’algorithme de l’analyse par NGS combinant d’emblée l’ensemble des altérations moléculaires pertinentes d’intérêt thérapeutique a été retenu dans la conclusion du rapport final.

Concernant les perspectives

- La majorité des parties prenantes a souligné l’importance des travaux mentionnés en perspective de la présente évaluation de la HAS :
 - le processus d’actualisation du panel de gènes ; et
 - l’évaluation du NGS d’un panel de gènes sur l’ADNtc des échantillons de plasma sanguin.
- L’association de patients ALK+ France cancer poumon souhaiterait « qu’il existe une liste en sus pour les actes diagnostiques onéreux, comme c’est le cas pour les hôpitaux publics pour qu’ils puissent obtenir des remboursements à la valeur de l’acte ».

5. Synthèse des remarques de l'institution publique sollicitée

Pour rappel (voir 2.4), l'INCa était la seule institution publique sollicitée dans le cadre de cette évaluation. Elle a répondu sous forme d'un courrier et de commentaires du rapport provisoire ; son point de vue est reproduit *in extenso* en Annexe 10.

L'INCa n'a pas fait part de son accord ou désaccord avec les conclusions provisoires de ce rapport d'évaluation. Toutefois, cette institution a formulé des remarques dont les principales sont :

- de faire mieux apparaître la distinction entre la nature du point de vue des parties prenantes et des institutions publiques, de sorte à ne pas « laisser penser » que l'INCa est sollicitée en tant que partie prenante ;
- des suggestions de mise en forme et de reformulation ;
- d'afficher plus précisément la définition des objectifs de l'évaluation ; et
- de préciser en amont, dans la méthodologie de travail, les éléments qui doivent être pris en considération pour les décisions finales, notamment le choix des gènes (avis favorables de la CT, le score ESCAT, la réglementation française).

Les propositions de l'INCa ont été globalement prises en compte dans les paragraphes concernés du présent rapport.

6. Conclusions

Au total, en se fondant sur (1) l'analyse critique des rapports d'évaluation technologique et des recommandations de bonne pratique (Chapitre 3), identifiés par une recherche systématique et sélectionnés sur des critères explicites dans le CBNPC, sur (2) les avis de la Commission de la transparence de la HAS et à défaut les décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM²⁵ relatifs aux thérapies ciblées dans le contexte évalué, et (3) après avoir recueilli le point de vue à titre collectif des organismes professionnels et des associations de patients et usagers interrogés comme partie prenante (chapitre 4), ainsi que les remarques de l'INCa en tant qu'institution publique de santé (chapitre 5), les conclusions de la HAS quant à l'intérêt du NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire dans le CBNPC sont les suivantes :

Pour rappel, l'avantage majeur du NGS ciblé d'un panel de gènes, au sein de l'arsenal des techniques moléculaires monogéniques disponibles en génétique moléculaire (PCR, FISH, IHC, etc.), est sa capacité à identifier simultanément plusieurs altérations moléculaires pour plusieurs patients. Les principales limites sont le délai rallongé des résultats et la complexité de l'interprétation des résultats.

Dans ce rapport, dix documents ont été retenus et analysés à l'issue de la recherche documentaire menée : trois HTA, une RS sans MA, six RBP.

Synthèse des données de la littérature

- ➔ Pour les HTA, l'analyse du MSAC a porté essentiellement sur une revue systématique avec méta-analyse, et celle de la HAS et de l'INESSS sur la littérature synthétique et la consultation des parties prenantes.
- ➔ Pour ce qui est des RBP, plusieurs biais se présentent dans leur méthode d'élaboration. La majorité de ces RBP n'a pas explicité sa stratégie de recherche des preuves scientifiques et n'a pas réalisé d'analyse systématique et exhaustive de la littérature. Plusieurs de ces RBP se sont appuyées principalement sur l'avis d'experts, et seront donc à prendre avec réserve. Néanmoins, certaines RBP ont été gradées ou ont utilisé des échelles de hiérarchisation des données selon les preuves scientifiques disponibles.
- ➔ Parmi les documents analysés, seul le rapport d'évaluation technologique du MSAC a mesuré les performances diagnostiques du NGS d'un panel de gènes au regard des autres tests moléculaires monogéniques et a apprécié l'impact clinique de cet acte sur la prise en charge du patient. Le niveau de preuve des résultats du MSAC variait en fonction de la question d'évaluation traitée.
- ➔ En l'absence de *Gold standard*, le critère principal rapporté pour étudier et comparer les performances diagnostiques est la concordance. Selon les données du MSAC, les résultats du NGS ciblé d'un panel de gènes dans le CBNPC et des tests moléculaires monogéniques sont en accord presque parfait (coefficient kappa : 0,884) avec une meilleure capacité du NGS à détecter des altérations moléculaires. En outre, grâce à l'approche GRADE « *linked evidence* »²⁶, le MSAC a pu justifier l'impact favorable du NGS ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du CBNPC en vue de ces performances diagnostiques. **Les avantages de cet acte mis en avant sont donc sa capacité (1) à faire un meilleur usage du tissu tumoral, et (2) de diminuer le besoin de recours à une rebiopsie donc moins d'effets indésirables.**

²⁵ Pour rappel, les modalités de financement de l'analyse par NGS ciblé des gènes liés à un médicament disposant d'un accès compassionnel sont en cours de définition.

²⁶ L'approche GRADE « *linked evidence* » : stratégie méthodologique afin d'établir un lien entre les données des études diagnostiques à des résultats cliniques en absence d'études évaluant directement l'impact clinique des tests diagnostique (27).

- Quant à l'utilité clinique du NGS ciblé d'un panel de gènes dans le CBNPC, elle est intrinsèquement liée à l'efficacité et au bénéfice clinique de la thérapie ciblée. Par conséquent, en plus de la littérature synthétique et des opinions professionnelles, cette évaluation a tenu compte des avis de la CT de la HAS et à défaut des décisions d'octroi d'accès compassionnel par l'ANSM.

En ce qui concerne la place du NGS ciblé d'un panel de gènes dans la stratégie de prise en charge médicale en soin courant

- La littérature est homogène entre les différentes HTA et RBP.
- L'utilisation du NGS ciblé d'un panel de gènes est préconisée chez les patients ayant un CBNPC non-épidermoïde, aux stades localement avancés non réséqués/non résécables et/ou stades métastatiques afin d'identifier des cibles thérapeutiques.
- Le recours à cet acte pour identifier des anomalies moléculaires au niveau des gènes EGFR, KRAS, BRAF, HER2/ERBB2, MET, ALK, ROS1, NTRK1/2/3, et RET est recommandé avant la 1^{ère} ligne de traitement et en cas de progression sous traitement par thérapie ciblée, pour un délai de rendu du résultat dans les trois semaines calendaires suivant la date de prélèvement, sauf en cas d'urgences.
- En situation d'urgence, l'approche monogénique doit être privilégiée.

Ensemble des altérations moléculaires pour lesquelles l'analyse par NGS ciblé est pertinente

- Sur la base de l'ensemble des données recueillies et analysées dans ce rapport, entre autres la classification **ESCAT**, les **avis favorables de la CT de la HAS** des thérapies ciblées et les **conclusions des HTA et des RBP** (la stratégie de sélection des gènes est présentée dans le Tableau 5 (ci-dessus)), la HAS estime que les altérations moléculaires pour lesquelles l'analyse par NGS ciblé est pertinente sont : **EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, KRAS**.

A noter que le statut mutationnel des gènes **MET et NTRK1/2/3** conditionne le recours à une thérapie ciblée disposant d'un accès compassionnel octroyé par l'ANSM²⁷.

Remarques complémentaires

- **Le gène HER2 est à inclure potentiellement dans le panel de gènes**, principalement du fait (1) que l'analyse de ce gène relève toujours du cadre de la recherche et non des soins courants (HER2 : Tier ESCAT IIB - cible expérimentale), et (2) de l'absence de traitement accessible ou remboursé en France.
- **La recherche et l'analyse par NGS ciblé des gènes dont la caractérisation moléculaire conditionne le recours à un traitement disposant d'un accès précoce sera prise en charge par le RIHN**, comme spécifié par décret ²⁸.

Les principaux résultats de cette évaluation sont exposés dans la figure ci-dessous.

²⁷ Pour rappel, les modalités de financement de l'analyse par NGS ciblé des gènes liés à un médicament disposant d'un accès compassionnel sont en cours de définition.

²⁸ [Décret n° 2024-290 du 29 mars 2024 relatif aux conditions de prise en charge des actes innovants de biologie ou d'anatomopathologie hors nomenclatures](#)



Figure 3. Principaux résultats retenus dans la présente évaluation.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CT : Commission de la transparence ; ESCAT : ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets ; HAS : Haute autorité de santé ; NGS : Next-generation sequencing

-  Le statut mutationnel conditionne le recours à une thérapie ciblée disposant d'un avis favorable de la CT de la HAS
-  Le statut mutationnel conditionne le recours à une thérapie ciblée disposant d'un accès compassionnel octroyé par l'ANSM (les modalités de financement sont en cours de définition)

Perspectives

En perspective de cette évaluation, la composition du panel de gènes par la technique NGS ciblé est sujet à évolution en fonction de l'identification de nouvelles données probantes et/ou de nouveaux avis de la CT de la HAS et/ou à défaut de décisions d'octroi d'accès compassionnel par l'ANSM, le cas échéant (par exemple, pour les gènes MET, NTRK1/2/3, HER2, NRG1, PIK3CA, BRCA1/2). La HAS précisera ultérieurement un processus d'actualisation du panel de gènes.

Par ailleurs, le NGS d'un panel de gènes sur l'ADN tumoral circulant (ADNtc) des échantillons de biopsie liquide dans le plasma sanguin, offre la perspective de détecter des anomalies moléculaires lorsque la biopsie tissulaire n'est pas possible ou non contributive ou en situation d'urgences. À la suite de cette évaluation du NGS ciblé sur biopsie tissulaire, la HAS va évaluer le NGS ciblé sur biopsie liquide, ce qui permettra de positionner ces différents actes entre eux, dans la stratégie de prise en charge du CBNPC.

La HAS propose la stratégie d'analyse suivante :

En l'absence d'urgence thérapeutique, une analyse d'un panel de gènes par séquençage haut débit sur biopsie tissulaire chez les patients ayant un CBNPC aux stades localement avancés non réséqués/non résécables et métastatiques :

- pour détecter les altérations moléculaires suivantes : EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET et KRAS afin de prescrire une thérapie ciblée remboursée ou ;
- pour mettre en évidence une absence d'altérations moléculaires au niveau des gènes EGFR, ALK et ROS1 afin de prescrire une immunothérapie.

A noter que le statut mutationnel des gènes **MET et NTRK1/2/3** conditionne le recours à une thérapie ciblée disposant d'un accès compassionnel octroyé par l'ANSM²⁹.

Selon l'analyse de la littérature et le point de vue des organismes professionnels, des associations de patients et de l'INCa (institution publique), la place du NGS ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du CBNPC traité dans ce rapport, est synthétisée dans la Figure 4, ci-dessous.

²⁹ Pour rappel, les modalités de financement de l'analyse par NGS ciblé des gènes liés à un médicament disposant d'un accès compassionnel sont en cours de définition.

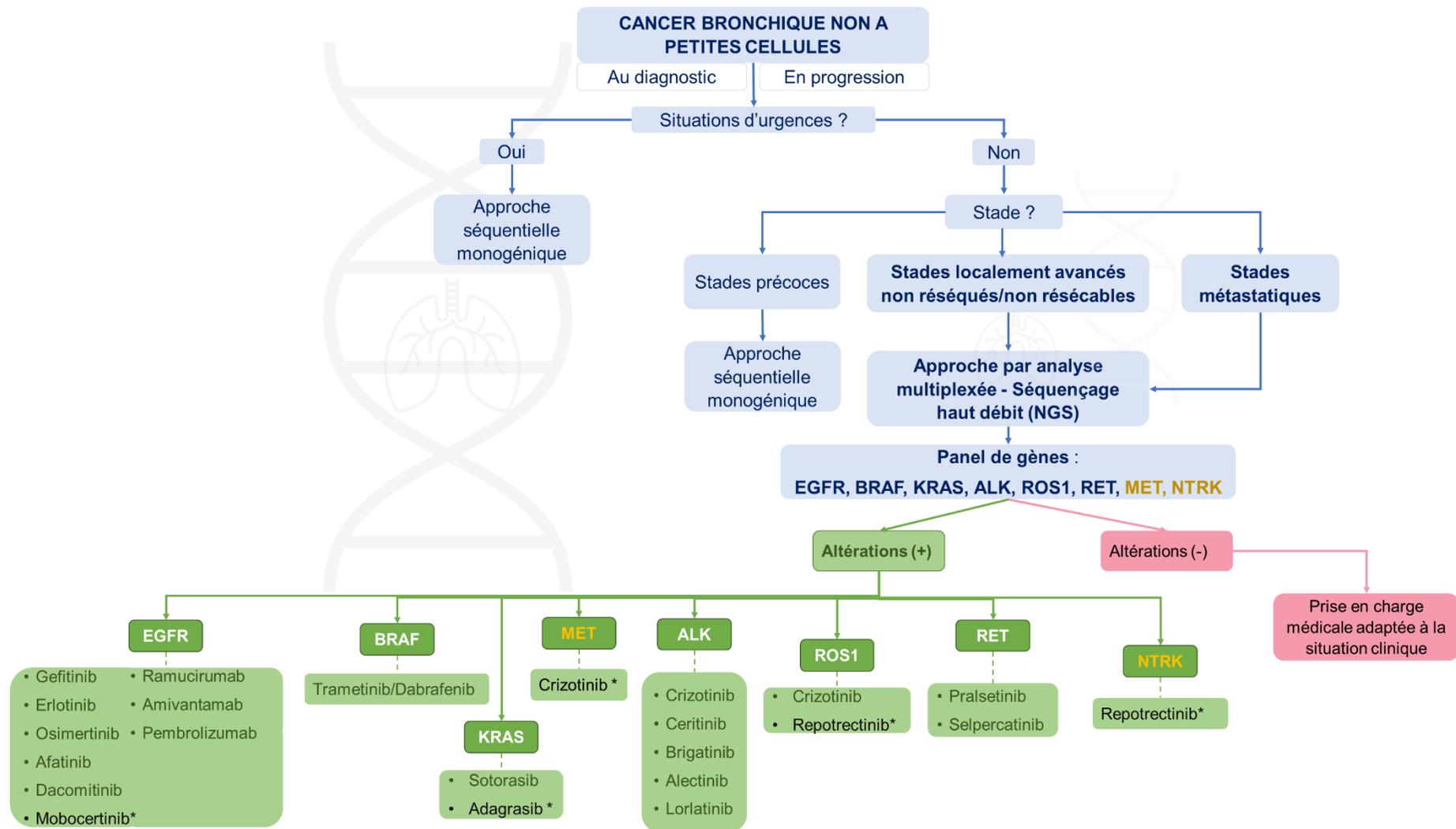


Figure 4. Place du NGS ciblé d'un panel de gènes dans la stratégie de prise en charge des CBNPC, proposée par la HAS.

*Thérapie ciblée en accès compassionnel

Le statut mutationnel conditionne le recours à une thérapie ciblée disposant d'un accès compassionnel octroyé par l'ANSM (les modalités de financement sont en cours de définition)

Références bibliographiques

1. Institut national du cancer. Séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes pour l'analyse en génétique somatique /validation de méthode. Boulogne-Billancourt: INCA; 2016.
2. Institut national du cancer. Conception de logiciels pour le diagnostic clinique par séquençage haut-débit. Boulogne-Billancourt: INCA; 2018. <https://www.e-cancer.fr/>
3. Comité Français d'Accréditation. Guide technique d'accréditation de la technologie de séquençage à haut débit (NGS). SH GTA 16 - Révision 00 Paris: COFRAC; 2019. <https://tools.cofrac.fr/>
4. Institut national du cancer. Les traitements des cancers du poumon. Boulogne-Billancourt: INCA; 2017. <https://www.e-cancer.fr/>
5. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv192-iv237. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy275>
6. ONCORIF, OncoBFC, NEON. Cancer bronchique à petites cellules. Version publiée le 22/08/2023. Paris: ONCORIF; NEON; OncoBFC; 2023. <https://www.oncoafc.com>
7. Falchero L, Tissot C, Paulus V, Duruisseaux M, Souquet P-J, Planchard D. Cancers bronchiques à petites cellules. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 19ème édition. Pierre Bénite: ARISTOT; 2023. <http://referentiels-aristot.com/>
8. Couraud S, Toffart A, Ranchon F, Forest F, Le Bon M, Swalduz A, *et al.* Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 19ème édition : ARISTOT; 2023. <http://referentiels-aristot.com/>
9. ONCORIF, OncoBFC, NEON. Cancer bronchique non à petites cellules. Version publiée le 09/12/2022. Paris: ONCORIF; NEON; OncoBFC; 2022. <https://www.oncorif.fr/>
10. Institut national du cancer. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? Boulogne-Billancourt: INCA; 2015. <https://www.e-cancer.fr/>
11. Tan AC, Tan DSW. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations. *J Clin Oncol* 2022;40(6):611-25. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.21.01626>
12. Institut national du cancer. Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020 - Rapport d'activité. Boulogne-Billancourt: INCA; 2023. <https://www.e-cancer.fr/>
13. Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, Dantony E, Grosclaude P, Molinié F. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. *Bull Epidemiol Hebdo* 2023;(12-13):187-204.
14. Institut national du cancer. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Boulogne-Billancourt: INCA; 2019. <https://www.e-cancer.fr/>
15. Institut national du cancer. Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules. Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision. Boulogne-Billancourt: INCA; 2023. <https://www.e-cancer.fr/>
16. Haute Autorité de Santé. Procédure d'évaluation rapide d'actes professionnels : critères et modalités de mise en œuvre. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. <https://www.has-sante.fr/>
17. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Mbuya-Bienge C, Gravel C. Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques. Rapport en soutien au déploiement du profilage moléculaire des tumeurs solides adultes Québec: INESSS; 2022. <https://www.inesss.qc.ca/>
18. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, *et al.* A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018;29(9):1895-902. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy263>
19. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, *et al.* 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;31(11):1491-505. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
20. Haute Autorité de Santé. Décision n°2014.0115/DC/MJ du 28 mai 2014 du collège portant adoption de la procédure de consultation des parties prenantes [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. <https://www.has-sante.fr/>
21. Haute Autorité de Santé. Détection d'altérations du gène RET par la technique de séquençage nouvelle génération (NGS) : cancer bronchique non à petites cellules et cancer médullaire de la thyroïde. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. <https://www.has-sante.fr/>
22. Medical Services Advisory Committee. Application No. 1721 Small gene panel testing for NSCLC. Canberra: MSAC; 2022. <http://www.msac.gov.au/>
23. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Bélanger S, Bisaillon R, Gravel C, Nshimyumukiza L, Paré A. Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes Focus PanelMC (IlluminaMC) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques. Québec: INESSS; 2022. <https://www.inesss.qc.ca/>
24. Torres GF, Bonilla CE, Buitrago G, Arrieta O, Malapelle U, Rolfo C, *et al.* How clinically useful is comprehensive genomic profiling for patients with non-small cell lung cancer? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;166:103459. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103459>
25. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, *et al.* Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(4):339-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>

26. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, *et al.* Somatic genomic testing in patients with metastatic or advanced cancer: asco provisional clinical opinion. *J Clin Oncol* 2022;40(11):1231-58.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.21.02767>
27. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Santesso N, Bossuyt PM, Steingart KR, *et al.* GRADE guidelines: 22. The GRADE approach for tests and strategies-from test accuracy to patient-important outcomes and recommendations. *J Clin Epidemiol* 2019;111:69-82.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.02.003>
28. Steeghs EMP, Groen HJM, Schuurin E, Aarts MJ, Damhuis RAM, Voorham QJM, *et al.* Mutation-tailored treatment selection in non-small cell lung cancer patients in daily clinical practice. *Lung Cancer* 2022;167:87-97.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.04.001>
29. Li W, Li Y, Guo L, Liu Y, Yang L, Ying J. Metastatic NSCLCs with limited tissues: how to effectively identify driver alterations to guide targeted therapy in Chinese patients. *JTO Clin Res Rep* 2021;2(5):100167.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100167>
30. Gutierrez ME, Choi K, Lanman RB, Licitra EJ, Skrzypczak SM, Pe Benito R, *et al.* Genomic profiling of advanced non-small cell lung cancer in community settings: gaps and opportunities. *Clin Lung Cancer* 2017;18(6):651-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clc.2017.04.004>
31. Haute Autorité de Santé. Selpercatinib, Retsevmo 40 mg et 80 mg, gélules première évaluation. Commission de la transparence, avis conditionnel 2 juin 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
<https://www.has-sante.fr/>
32. Haute Autorité de Santé. Pralsetinib, Gavreto 100 mg, gélule première évaluation. Commission de la transparence avis conditionnel 23 mars 2022. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
<https://www.has-sante.fr/>

Participants

Parties prenantes (organismes professionnels et associations de patients/usagers) consultées pour donner leur point de vue collectif :

- **Organismes professionnels**
 - CNP de pneumologie - Fédération française de pneumologie (FFP-CNPP)
 - CNP de biologie médicale (CNPBM)
 - CNP des pathologistes (CNPath)
 - Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO)
- **Associations de patients/usagers**
 - De l'Air
 - ALK+ France cancer poumon

Institutions publiques en santé

- Institut national du cancer (INCa)

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

| | |
|---------------|--|
| AAC | Autorisation d'accès compassionnel |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| AMP | <i>Association for molecular pathology</i> |
| ANSM | <i>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</i> |
| ARN | Acide ribonucléique |
| ASCO | <i>American society of clinical oncology</i> |
| CAP | <i>College of American pathologists</i> |
| CBNPC | Cancer bronchique à non petites cellules |
| CBPC | Cancer bronchique à petites cellules |
| CCAM | Classification commune des actes médicaux |
| CEDiag | Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives |
| CNP | Conseil national professionnel |
| Cofrac | Comité français d'accréditation |
| CPC | Cadre de prescription compassionnelle |
| CT | Commission de transparence |
| DGOS | Direction générale de l'offre de soins |
| ESCAT | <i>ESMO Scale of clinical actionability for molecular targets</i> |
| FISH | <i>Fluorescence in situ hybridation</i> |
| HAS | Haute Autorité de santé |
| HTA | <i>Health technology assessment</i> |
| IASLC | <i>International association for the study of lung cancer</i> |
| IC | Intervalle de confiance |
| IHC | Immunohistochimie |
| Inahta | <i>International network of agencies for health technology assessment</i> |
| INCa | Institut national du cancer |
| INESSS | Institut national d'excellence en santé et en services sociaux |
| ITK | Inhibiteur de tyrosine kinase |
| MA | Méta-analyse |
| MSAC | <i>Medical services advisory committee</i> |
| NABM | Nomenclature des actes de biologie médicale |
| NGS | <i>Next Generation sequencing</i> |
| PCR | <i>Polymerase chain reaction</i> |
| RBP | Recommandations de bonne pratique |
| RCP | Réunion de concertation pluridisciplinaire |
| RIHN | Référentiel des actes innovants hors nomenclature |

| | |
|----------------|---|
| RS | Revue systématique |
| RT- PCR | Réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse |
| SEAP | Service évaluation des actes professionnels |

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

