HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes sur ADN tumoral circulant dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon

Recherche des altérations moléculaires somatiques

Validé par le Collège – 16 octobre 2025

Table des figures

Figure 1. Avantages et inconvénients de la biopsie liquide sur ADNtc. 10

Figure 2. Représentation simplifiée de la stratégie de prise en charge des patients ayant un CBNPC de stade IIIB, IIIC et IV et la place potentielle du NGS sur ADNtc dans cette stratégie. 12

Figure 3. Matrices de redondances de sélection des études issues des revues systématiques et des méta-analyses incluses dans l'*umbrella review* (*via* l'outil *Groove*). 19

Figure 4. Synthèse schématique des revues systématiques et des méta-analyses incluses dans l'*umbrella review.* 22

Figure 5. Synthèse des données et des résultats de l'*umbrella review.* 27

Figure 6. Diagramme de sélection des études analysées dans l'*umbrella review* de la HAS. 28

Figure 7. Risque de biais et de réserve d'applicabilité des études sélectionnées – QUADAS 2 *(via le logiciel BioRender).* 30

Figure 8. *Forest plot* de toutes les études incluses dans l'analyse pour estimer la sensibilité et la spécificité d'identification des altérations moléculaires par NGS ciblé sur ADNtc (*via* le logiciel *Meta-Disc 2.0*). 31

Figure 9. *SROC plot* de la sensibilité et de la spécificité d'identification des altérations moléculaires par le NGS ciblé sur ADNtc (*via* le logiciel *Meta-Disc 2.0*). 32

Figure 10. Représentation schématique des performances diagnostiques du NGS ciblé sur ADNtc. 34

Figure 11. Chronologie du séquençage haut débit. 40

Table des tableaux

Tableau 1. PICOS[2] pour la question d'évaluation. 13

Tableau 2. Définition des critères de sélection et d'évaluation à appliquer pour déterminer les conditions de réalisation de l'acte du NGS ciblé d'un panel de gènes sur ADNtc. 14

Tableau 3. Critères de sélection bibliographique. 15

Tableau 4. Critères de sélection des études primaires issues des RS et des MA. 16

Tableau 5. Spécialités des experts consultés lors de l'évaluation. 17

Tableau 6. Description des revues systématiques et des méta-analyses retenues dans le cadre de l'*umbrella review.* 20

Tableau 7. Les estimations de sensibilité et de spécificité des gènes EGFR et KRAS par profilage moléculaire sur ADNtc. 24

Tableau 8. Les étapes du prélèvement sanguin et de la préparation de l'échantillon d'ADNtc. 38

Descriptif de la publication

Titre	**Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes sur ADN tumoral circulant dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon** Recherche des altérations moléculaires somatiques
Méthode de travail	Revue systématique des méta-analyses publiées (*umbrella review*) ; recueil de l'opinion des professionnels et patients consultés comme experts ou parties prenantes.
Objectif(s)	Évaluation de la technique de séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes sur ADN tumoral circulant (ADNtc) dans la prise en charge thérapeutique 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 BOUGAS (cheffe de projet, Service évaluation des actes professionnels - SEAP) sous la direction de Cédric CARBONNEIL (chef du SEAP) et avec la contribution de Pascale POCHOLLE (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 BOUGAS, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Cédric CARBONNEIL, chef de service, SEAP.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base «Transparence-Santé» qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base «Transparence-Santé» ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 16 octobre 2025
Actualisation	
Autres formats	Des illustrations présentées dans ce rapport ont été réalisées avec BioRender et MetaDisc 2.0.

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 – octobre 2025 – ISBN : 978-2-11-179590-7

Sommaire

Résumé 6

1. Introduction 8

1.1. Demande 8

1.2. Contexte 8

2. Méthode d'évaluation 13

2.1. Périmètre et objectifs d'évaluation 13

2.2. Méthode de travail 14

2.3. Recherche et analyse documentaire 14

2.3.1. Stratégie de recherche et critères de sélection 14

2.3.2. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée 15

2.3.2.1. Revue systématique des méta-analyses publiées (*Umbrella review*) 16

2.3.2.2. Méthode d'analyse des études primaires issues des RS et des MA 16

2.4. Recueil de l'opinion d'experts 17

2.5. Recueil du point de vue des parties prenantes et institutions publiques de santé 17

2.5.1. Structures consultées 17

2.5.2. Modalités de consultation 18

3. Résultats 19

3.1. Revue systématique des méta-analyses publiées 19

3.1.1. Sélection bibliographique 19

3.1.2. Contexte des revues systématiques et des méta-analyses retenues 22

3.1.3. Validité des données réunies 23

3.1.4. Principaux résultats issus des RS et des MA identifiées 23

3.1.5. Opinions recueillies d'un groupe d'experts professionnels 25

3.1.6. Conclusions 28

3.2. Analyse des études primaires incluses dans les RS/MA 28

3.2.1. Résultats de la sélection bibliographique 28

3.2.2. Contextes cliniques et techniques des études 29

3.2.3. Validité des études primaires 29

3.2.4. Résultats principaux 30

3.2.5. Modélisation exploratoire des valeurs prédictives positives et négatives (VPP/VPN) 32

3.2.6. Opinions recueillies d'un groupe d'experts professionnels 33

3.2.7. Conclusions 34

3.3. Conditions de réalisation 36

3.3.1. Sélection bibliographique 36

3.3.2. Conditions préalables de mise en œuvre de l'acte 36

3.3.3. Phase pré-analytique 38
3.3.3.1. Prélèvement et préparation de l'échantillon 38
3.3.3.2. Extraction/isolement de l'ADN 39
3.3.3.3. Qualification de l'échantillon 40
3.3.4. Phase analytique 40
3.3.5. Phase post-analytique 41
3.3.6. Assurance qualité 42
3.4. Impact organisationnel 43
4. Synthèse des points de vue des parties prenantes sollicitées 44
5. Synthèse du point de vue de l'institution publique sollicitée 48
6. Conclusions 49
Références bibliographiques 51
Participants 54
Abréviations et acronymes 55

Résumé

Demande

La présente évaluation s'intègre dans le cycle pluriannuel d'évaluations engagé pour répondre à la saisine de la DGOS portant sur l'évaluation des actes de NGS ciblé en oncologie somatique[1], inscrits au RIHN. Cette évaluation porte sur l'examen d'un panel de gènes par NGS ciblé sur ADNtc dans la prise en charge thérapeutique du CBNPC de stades avancés et métastatiques. Elle complète celle de la HAS consacrée au NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire chez les patients atteints d'un CBNPC. Le bienfondé de l'inscription de cet acte à la NABM/CCAM doit être apprécié à cette issue.

Méthode

La balance bénéfice/risque du NGS ciblé sur ADNtc a été évaluée dans ces indications en :

- ciblant les performances diagnostiques du NGS ciblé sur ADNtc et ses conditions de réalisation ;
- comparant le NGS ciblé sur ADNtc aux alternatives mises en œuvre en pratique (NGS ciblé sur biopsie tissulaire, à défaut les tests moléculaires monogéniques sur prélèvements tumoraux) ;
- conduisant une *umbrella review* (2020-2024 ; 9 RS/MA ; 29 200 patients) ;
- couplant une méta-analyse des études primaires (27 études ; 4 774 patients) au recueil de l'opinion des professionnels et patients concernés.

Résultats et conclusions

- **En termes de performances diagnostiques :**

Sous réserves de données de faible à très faible niveau d'évidence (27 études primaires, 4 774 patients), **la méta-analyse et modélisation réalisées associent le NGS ciblé sur ADNtc d'un panel de gènes** (panel de gènes : mutations des gènes *EGFR*, *BRAF* et *KRAS* ; et fusions des gènes *RET*, *ALK* et *ROS1*), dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un CBNPC de stades avancés et métastatiques, **à des performances diagnostiques acceptables en l'absence d'une alternative ou en cas de situations d'urgences diagnostiques** (sensibilité = 0,71 [0,66-0,75], spécificité = 0,94 [0,89-0,96], VPP = 0,90 [0,75 à 0,94], VPN = 0,81 [0,74-0,89]).

Le risque de perte de chance pour les patients lié au NGS ciblé sur ADNtc est en moyenne de 19 % (traitement standard administré au lieu d'une thérapie ciblée en raison d'une altération moléculaire non détectée, peut provoquer, un risque iatrogénique).

- **En termes d'indications du NGS ciblé sur ADNtc :**

L'utilisation du NGS ciblé sur ADNtc (panel de gènes : mutations des gènes *EGFR*, *BRAF* et *KRAS* ; et fusions des gènes *RET*, *ALK* et *ROS1*) dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un CBNPC, de stades avancés et métastatiques (IIIB, IIIC et IV) au diagnostic chez les patients naïfs de traitement pour la recherche des altérations moléculaires et en situation de progression sous inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) pour la recherche de mécanismes de résistance, **présente une balance**

[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.

bénéfice/risque favorable et constitue une alternative non invasive uniquement dans les indications suivantes :

- **en cas de situations d'urgences thérapeutiques** (liste non exhaustive[2] : (1) risque vital à court terme : détresse respiratoire, syndrome cave supérieur, épanchement péricardique compressif, état général altéré, etc. ; (2) risque fonctionnel à court terme : atteinte méningée ou cérébrale symptomatique ou menaçante, compression médullaire, etc.) ;
- **lorsque l'analyse tissulaire est non contributive** ;
- **lorsque l'analyse tissulaire n'est pas réalisable**.

➔ Le profilage moléculaire sur biopsie tissulaire reste le standard de référence pour la recherche moléculaire et le diagnostic histologique. Le NGS ciblé sur ADNtc ne doit pas remplacer la biopsie tissulaire, il doit constituer une alternative dans les indications mentionnées ci-dessous.

➔ La négativité d'un résultat obtenu sur l'ADNtc n'exclut pas la présence d'une anomalie somatique. En l'occurrence, une (re) biopsie tissulaire de la lésion qui progresse doit être envisagée, si possible.

- **En termes d'impact organisationnel :**

Les experts consultés considèrent que la diffusion du NGS sur ADNtc en France aurait un impact sur les capacités et les compétences des différents acteurs impliqués.

- **En termes de conditions de réalisation :**

La mise en œuvre du NGS ciblé sur ADNtc, dans ces indications, nécessite d'appliquer les conditions de réalisation définies dans ce rapport en accord avec les professionnels ce qui sous-tend notamment les étapes pré-analytiques, analytiques et post-analytiques dans un laboratoire accrédité par le Comité français d'accréditation (COFRAC) ou engagé dans une démarche d'accréditation (sur une ligne de portée de génétique somatique pour les structures d'anatomocytopathologie).

[2] Avis d'expert [Pneumo-oncologue].

1. Introduction

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 somatique[3]. 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 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 sur ADN tumoral circulant (ADNtc)** extrait d'un échantillon de sang périphérique dans la prise en **charge thérapeutique du cancer du poumon de stades avancés et métastatiques**. Cette évaluation complète celle de la Haute autorité de santé (HAS) consacrée au NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (1).

1.2. Contexte

La présentation du cancer du poumon, des méthodes d'analyses moléculaires notamment le NGS et de la stratégie de prise en charge médicale ont été précisées dans la première évaluation de la HAS consacrée au NGS sur biopsie tissulaire dans le CBNPC (1).

- **La caractérisation moléculaire fait partie intégrante de la stratégie de prise en charge médicale des patients atteints d'un CBNPC**, non seulement pour prescrire des traitements appropriés mais aussi pour suivre l'évolution des caractéristiques moléculaires, et en conséquence, adapter le traitement (2-4). En effet, le taux de réponse globale des patients ayant un CBNPC avancé traités par thérapies ciblées est de l'ordre de 60 % à 80 %, contre 20 % à 45 % des patients traités par chimiothérapie, avec une survie sans progression de 9 à 34 mois, contre 5 à 6 mois (5). En outre, Salgia et ses collègues ont montré une corrélation significative à une meilleure survie globale (*Hazard Ratio* [HR] = 0,56 (0,42 ; 0,74), p < 0,001) et à une meilleure survie sans progression (HR = 0,51 (0,36 ; 0,71), p < 0,001) chez les patients ayant un CBNPC avancé sous inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) par rapport aux patients sous traitements conventionnels (6).
- **La méthode de référence pour le diagnostic et le profilage moléculaire est la biopsie tissulaire effectuée sur le tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine** (7, 8). Néanmoins, cet **acte est invasif** pour les patients et présente plusieurs limites, principalement liées à :
  - **l'hétérogénéité intratumorale** (c'est-à-dire que différentes régions de la même tumeur peuvent présenter des altérations moléculaires différentes),
  - **l'hétérogénéité intertumorale** : elle peut être **spatiale** (c'est-à-dire des profils moléculaires différents entre la tumeur primaire et les métastases locales ou distantes du même patient) ou **temporelle** (c'est-à-dire que les tumeurs peuvent évoluer dynamiquement au fil du temps chez le même patient, en réponse aux traitements et/ou à l'évolution de la maladie). La biopsie

[3] 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.

tissulaire pourrait ainsi être non représentative de la composition génétique complète de la néoplasie (9, 10) ;

- **des problèmes de faisabilité** : de nombreux patients atteints de CBNPC sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie, ce qui rend la chirurgie ou la biopsie difficile et parfois même dangereuse (2). **Il a été rapporté que la tumeur est inaccessible jusqu'à 31 % des patients** (7) ;
- **des problèmes de quantité et de qualité** : il a été rapporté que jusqu'à 20 % des prélèvements tissulaires ne permettent pas de disposer d'une quantité suffisante de matériel génétique pour effectuer des analyses moléculaires (7, 11). **En France, en 2016, le nombre d'échantillons non contributifs représentait en moyenne 10 % des prélèvements tissulaires adressés aux plateformes hospitalières de génétique moléculaire** (PHGM) (12) ;
- **des potentiels effets indésirables** : les résultats d'une méta-analyse coréenne de Nam et ses collègues, basée sur 2 232 ponctions-biopsies transthoraciques, rapportent un taux de complications de 17,3 %. Le pneumothorax était la complication la plus fréquente avec une incidence de 9,2 % (4 ; 15,7 %) (13).

– Face à ces limites, le **concept de la biopsie liquide** a été décrit en 2010 (14) (Figure 1). La biopsie liquide est effectuée sur un prélèvement d'un échantillon de sang ou d'un autre liquide biologique (urine, liquide cérébrospinal, salive, liquide pleural, etc.) pour la recherche des biomarqueurs circulants tumoraux dérivés ou induits par la tumeur, notamment : des cellules tumorales circulantes, de l'**ADNtc**, de l'ARN tumoral circulant (ARNtc), des micro-ARN circulants, des exosomes (15). La littérature scientifique a fait état de nombreuses applications cliniques potentielles à la biopsie liquide, à savoir : le dépistage précoce, la détection d'une maladie résiduelle minimale faisant prévoir une rechute, la surveillance des altérations moléculaires à la recherche précoce de mécanismes de résistance, **la recherche des cibles et/ou des résistances thérapeutiques**, etc.

– En 2015, le bilan de la pratique des plateformes françaises pour l'analyse de l'ADNtc a montré que 33 % des laboratoires réalisaient la recherche de l'ADNtc en routine et la totalité des demandes concernaient le cancer du poumon (12). Puis en 2019, l'Institut national du cancer (INCa) a montré une baisse des analyses réalisées sur une biopsie tissulaire au profit de celles effectuées à partir d'une biopsie liquide. Au total, **3 236 patients ayant un cancer du poumon ont fait l'objet d'une recherche d'altérations moléculaires sur ADNtc par NGS** (8). En 2022, l'enquête de pratique réalisée par la HAS a montré que l'analyse par NGS sur ADNtc chez les patients ayant un cancer du poumon constitue 31 % de la pratique (15/46 réponses) (16) (Figure 1).

Dans cette évaluation, au vu de la saisine des actes onéreux du RIHN et des résultats de l'enquête de pratique (16, 17), seul le séquençage de l'ADNtc dans le sang pour l'identification des cibles génétiques à visée thérapeutique, sera examiné.

– **L'ADNtc est défini comme la fraction de l'ADN circulant total** (cfDNA ou ADNcf pour *cell-free DNA*) –]0,01 %-10 %] [4] - libéré dans la circulation sanguine, principalement **par apoptose ou par nécrose** des cellules tumorales ou plus rarement d'une manière active par les cellules tumorales viables. Provenant des cellules tumorales de la tumeur primaire mais aussi des métastases, l'ADNtc peut potentiellement refléter l'hétérogénéité tumorale spatiale et temporelle grâce à sa

[4] « La fraction de l'ADN circulant total à 0,01 % s'associe à la caractérisation de la maladie résiduelle. Par ailleurs, elle pourrait être > 50 % chez certains patients » [Avis d'expert].

demi-vie courte (12, 18, 19). Des études menées sur des patients atteints de cancer montrent qu'une grande partie de l'ADNtc est constituée par de **petits fragments de 160 à 180 paires de bases (pb) – environ la taille d'un nucléosome de 166 pb**. Sa dégradation n'est pas encore comprise mais il semble que l'élimination de l'ADNtc serait une combinaison d'une dégradation par le foie/la rate, d'une filtration par le rein et d'une excrétion par les urines (19).

- Plusieurs tests moléculaires sont utilisés pour identifier et analyser l'ADNtc (15, 18). Les principales méthodes utilisées par les PHGM pour détecter les altérations moléculaires dans l'ADNtc sont des techniques ciblées à base de *Polymerase chain reaction* (PCR)[5], et des techniques NGS (12) (Figure 1).
- Toutefois, la détection et l'analyse de l'ADNtc constitue un réel défi du fait que la concentration d'ADNtc dépend d'une multitude de facteurs :
  - **cliniques**[6] comme du type et du stade du cancer, de la vascularisation tumorale, du traitement, de la clairance physiologique, etc. (18) ;
  - **techniques** comme la nature de l'échantillon (plasma/sérum), la sélection du type de tube, avec ou sans fixateur retardant la lyse des cellules circulantes, le temps entre l'échantillonnage et la centrifugation, la température, le temps de stockage, la technique moléculaire, le panel utilisé, etc.(20).

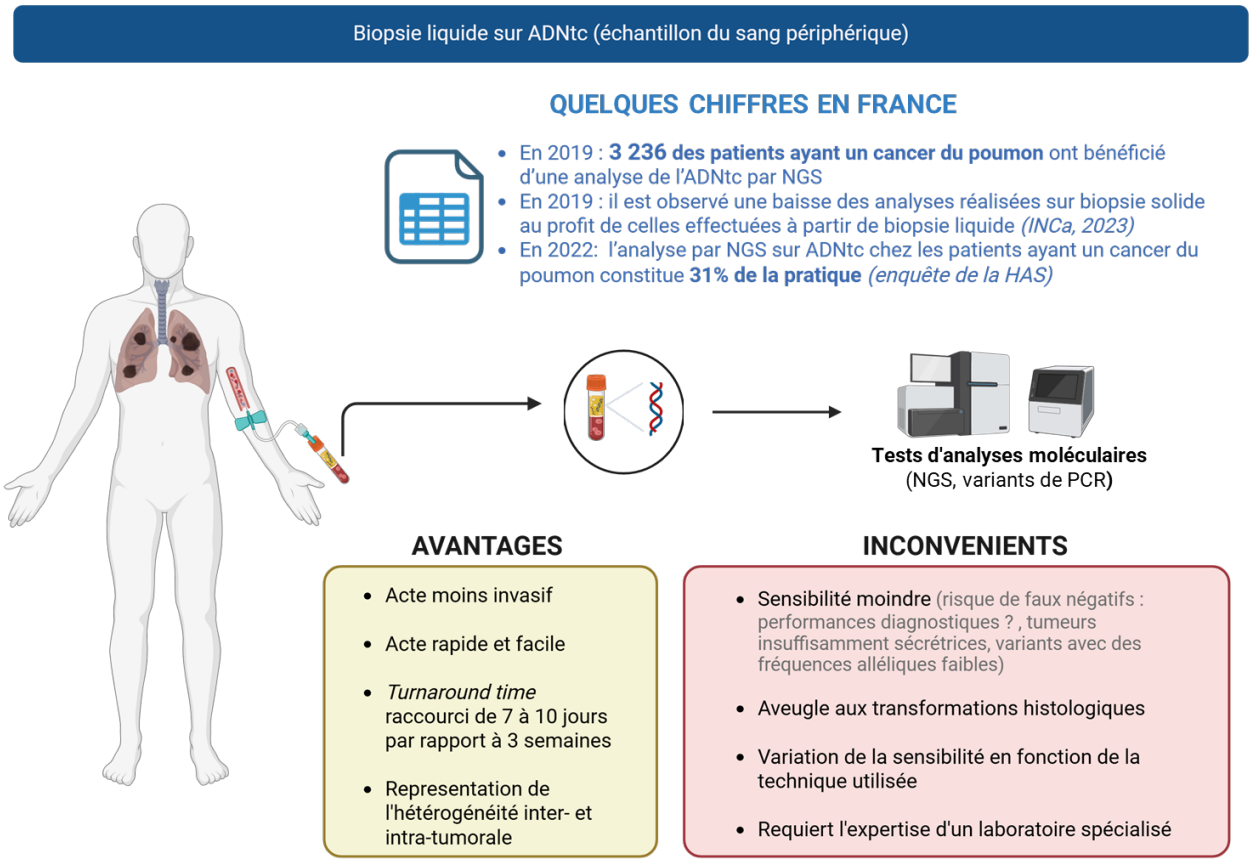

Figure 1. Avantages et inconvénients de la biopsie liquide sur ADNtc.

ADNtc : ADN tumoral circulant ; NGS : *next generation sequencing* ; PCR *: polymerase Chain Reaction*.

[5] « Les techniques PCR sont à opposer au NGS dans la seule mesure où elles sont ciblées » [Avis d'expert].

[6] « Dans l'immense majorité des cas, bien que de l'ADN soit extrait et séquencé, les solutions de séquençage ne permettent pas d'évaluer la fraction tumorale circulante » [Avis d'expert].

- Quant aux recommandations de bonnes pratiques (RBP) (Figure 2, Annexes 1 et 2), un large *consensus* national [deux référentiels[7] du réseau régional AURA en oncologie thoracique et des réseaux régionaux OncoBFC/NEON/ONCORIF ; les recommandations de INCa[8] ; et celle du GFCO[9]] (3, 4, 12, 21), européen [ESMO[10]] (7, 22-27) et international [IASLC[11]] (28, 29) préconisent l'utilisation du NGS ciblé sur ADNtc : **(1) au diagnostic** chez les patients naïfs de traitement pour la recherche des altérations moléculaires (3, 4, 12, 21, 25, 28, 29) **pour la recherche des altérations moléculaires actionnables (mutations et fusions)** et **(2) en situation de progression sous inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK),** pour la recherche de mécanismes de résistance (3, 4, 12, 21, 24, 25, 28, 30) **des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique dans les indications ci-dessous :**
  - lorsque **la ponction-biopsie tissulaire n'est pas possible** (tumeur non résécable/patient inopérable) ;
  - lorsque **l'analyse tissulaire est non contributive** (tissu tumoral épuisé après analyse histologique, mauvaise fixation, traitement délétère du prélèvement tissulaire - décalcification, mauvaise qualité de l'ADN tissulaire extrait, faible contenu en cellules tumorales, prélèvement insuffisant, ou si l'ADN n'est pas amplifiable, etc.) (12) ;
  - en cas de **situations d'urgences thérapeutiques[12].**

- **En complément, ces RBP précisent que :**
  - la biopsie tissulaire est la méthode de référence « *Gold standard* » pour le profilage moléculaire (12) ;
  - le diagnostic histologique reste un prérequis fondamental (12) ;
  - **l'analyse sur l'ADNtc ne doit pas remplacer la biopsie tissulaire (12)** ;
  - un nouveau prélèvement tissulaire/biopsie liquide est recommandé pour la recherche d'un mécanisme de résistance lié à la cible[13] (3) ;
  - la négativité d'un résultat obtenu sur l'ADNtc n'exclut pas la présence d'une anomalie somatique à cause du taux relativement élevé de faux-négatifs. En l'occurrence, une (re) biopsie tissulaire doit être envisagée systématiquement *« reflex tissue testing »,* si possible (12, 24-26, 28) ;
  - dans les situations de progression cérébrale exclusive, l'analyse sur ADNtc sur plasma peut être mise en défaut du fait de la barrière hémato-encéphalique (7, 12) ;
  - l'absence de méthode standardisée est à l'origine d'une grande hétérogénéité des pratiques, il est , par conséquent, important de définir les conditions de réalisation.

---

7 Référentiels du réseau régional Auvergne Rhône-Alpes (AURA) en oncologie thoracique et des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (OncoBFC), du Grand Est (NEON) et d'Île-De-France (ONCORIF).

8 Institut national du cancer.

9 Groupe francophone de cytogénomique oncologique.

10 *European Society for Medical Oncology*.

11 *International association for the study of lung cancer*.

12 L'association IASCL - *International association for the study of lung cancer* précise: « *An expected turnaround time of more than 2 weeks for the tissue biopsy analysis can be considered a reasonable time limit over which a liquid biopsy should be considered despite the tissue biopsy analysis* ».

13 Les mécanismes de résistances identifiés dans l'article de Fallet et ses collègues : (1) mécanismes de résistance sous *ITK-EGFR : EGFR* (mutations *T790M, C797S*), *MET* (amplifications), *BRAF* (amplifications), *HER2* (fusions), *RET* (fusions), *ALK* (fusions), *ROS1* (fusions) ; (2) mécanismes de résistance sous *ITK-ALK* : *ALK* (mutations *L1196M, G1269M, G1202R* et amplifications) et (3) autres mécanismes de résistance sous *ITK : ROS1* (mutation *G2032R*), *MET* (amplifications).

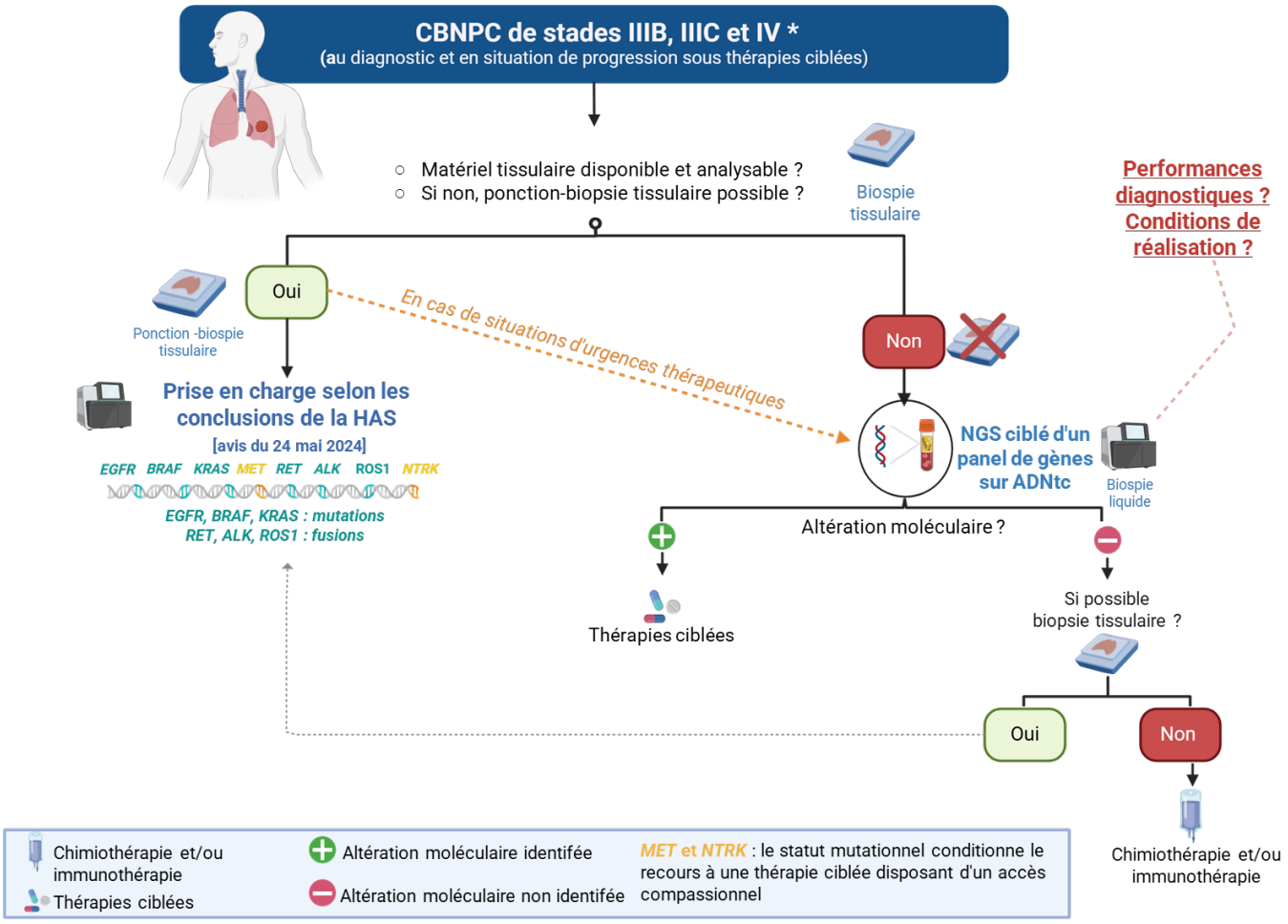

Figure 2. Représentation simplifiée de la stratégie de prise en charge des patients ayant un CBNPC de stade IIIB, IIIC et IV et la place potentielle du NGS sur ADNtc dans cette stratégie.

ADNtc : ADN tumoral circulant ; *CBNPC :* cancer bronchique non à petites cellules *; NGS : next generation sequencing.*

** :* Selon la classification *TNM* 8e édition.

Cette évaluation du NGS d'un panel de gènes sur ADNtc chez les patients ayant un CBNPC de stades avancés et métastatiques se trouve confrontée à deux enjeux :

- le premier enjeu est propre aux performances diagnostiques du NGS sur ADNtc, il a été rapporté une moindre sensibilité de la biopsie liquide par rapport à la biopsie tissulaire (25, 28, 31-33). **Il est alors important d'évaluer ses performances diagnostiques** ;
- le deuxième enjeu est que malgré les nombreux atouts de la biopsie liquide (moins invasif, TAT-*Turnaround time* plus court, reflet de l'hétérogénéité tumorale spatiale et temporelle, etc.) (Figure 1 et Figure 2), l'absence de méthode standardisée est à l'origine d'une grande hétérogénéité des pratiques. **Il est ainsi primordial de maitriser et de standardiser les différentes étapes de la phase pré-analytique à la phase post-analytique**[14] (12, 28, 33, 34).

[14] Lockwood et ses collègues: *Recommendations for Cell-Free DNA Assay Validations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists*

2. Méthode d'évaluation

2.1. Périmètre et objectifs d'évaluation

Cette évaluation complète celle de la HAS consacrée au NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire chez les patients atteints d'un CBNPC (1). Elle a pour but de **(1) déterminer la balance bénéfice/risque du recours au NGS ciblé d'un panel de gènes sur ADNtc** dans la prise en charge thérapeutique du CBNPC de stades avancés et métastatiques (IIIB, IIIC et IV), dans le cadre des soins courants, et **(2) de définir les conditions de réalisation** du NGS ciblé sur ADNtc afin d'apprécier à cette issue le bienfondé de son inscription à la NABM/CCAM.

Cette évaluation n'a pas pour but :

- **d'évaluer l'utilité clinique du NGS ciblé sur ADNtc** comme précisé dans la première évaluation de la HAS du NGS sur biopsie tissulaire, l'utilité clinique resterait la même quel que soit le test moléculaire utilisé, lorsque l'analyse moléculaire est positive : le traitement est administré. **Elle est, par conséquent, intrinsèquement liée à l'efficacité et au bénéfice clinique de la thérapie ciblée**. En outre, l'utilité clinique du NGS ciblé sur ADNtc réside dans le fait que **cet acte est non-invasif** par rapport à la biopsie tissulaire, sous réserve que les performances diagnostiques seraient acceptables (1),
- **de déterminer le panel de gènes** comme précisé à partir de la première évaluation de la HAS consacrée au NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire (**panel de gènes : mutations des gènes *EGFR*, *BRAF* et *KRAS* ; et fusions des gènes *RET, ALK et ROS1*),** il a été également défini à partir de l'opinion émise par les parties prenantes professionnelles consultées durant cette évaluation (1).

- **Question d'évaluation** : quelles sont les performances diagnostiques du NGS ciblé de l'ADNtc, pour l'identification des altérations moléculaires à but thérapeutique, comparativement à celles du NGS ciblé sur biopsie tissulaire chez les patients atteints d'un CBNPC de stades avancés et métastatiques (IIIB, IIIC et IV), au diagnostic et en situation de progression sous thérapie ciblée ?

La question d'évaluation a été transposée dans un résumé tabulé au format PICOS[15] afin de guider la sélection et l'analyse des documents publiés (Tableau 1).

Tableau 1. PICOS[2] pour la question d'évaluation.

Population cible	Patients atteints d'un CBNPC de stades avancés et métastatiques (IIIB, IIIC et IV)
Intervention à évaluer	NGS ciblé d'un panel de gènes sur ADNtc (échantillon de sang périphérique)
Comparateurs	– Comparateur principal : NGS ciblé sur biopsie tissulaire – Comparateurs secondaires : tests moléculaires monogéniques sur prélèvements tumoraux (PCR digitale ou spécifique allèle, etc.)
Critères d'évaluation	Performances diagnostiques : sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative
Schéma d'études	Littérature synthétique : rapports d'évaluation technologique ou HTA ; revues systématiques avec ou sans méta-analyses

ADNtc : ADN tumoral circulant ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; HTA : *heath technology assessment* ; NGS : *next generation sequencing* ; PCR : *polymerase Chain Reaction*.

[15] PICOS: *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design.*

Dans le cas où l'analyse rapporterait une balance bénéfice/risque favorable, l'évaluation s'attachera à déterminer les conditions de réalisation de cet acte (Tableau 2).

Tableau 2. Définition des critères de sélection et d'évaluation à appliquer pour déterminer les conditions de réalisation de l'acte du NGS ciblé d'un panel de gènes sur ADNtc.

Population cible	Patients atteints d'un CBNPC de stades avancés et métastatiques (IIIB, IIIC et IV)
Intervention à évaluer	NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie liquide (ADNtc extrait d'un échantillon de sang périphérique)
Conditions de réalisation spécifiques à définir	– Conditions préalables de mise en œuvre de l'acte – Les phases : pré-analytique, analytique et post-analytique – Les intervenants et leurs rôles respectifs à chacune des étapes – Les conditions de formation et d'assurance qualité – Tout autre critère jugé nécessaire
Types de publications	Recommandations de bonnes pratiques professionnelles françaises, européennes et internationales ; rapports d'évaluation technologique ou HTA

ADNtc : ADN tumoral circulant ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; HTA : *heath technology assessment* ; NGS : *next generation sequencing.*

2.2. Méthode de travail

Ce rapport associe une **analyse de la littérature scientifique au recueil de l'opinion** d'experts, de parties prenantes et des institutions publiques impliquant professionnels et patients concernés

L'évaluation du NGS ciblé dans le cancer du poumon (remplissant les critères d'éligibilité pour la procédure d'évaluation rapide[16] des actes professionnels de la HAS), a consisté à réaliser une analyse critique de la littérature synthétique (revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyse (MA)) et de la littérature grise (des recommandations de bonnes pratiques (RBP) professionnelles françaises ou européennes ou des principales sociétés savantes concernées par le sujet, des rapports d'évaluation technologique d'agences étrangères).

2.3. Recherche et analyse documentaire

2.3.1. Stratégie de recherche et critères de sélection

Une double recherche sur des bases de données et de littérature grise a été menée jusqu'en mars 2025 (Annexe 3) :

- plusieurs bases : *Medline* (*via PubMed*), *Embase*, *Inahta Database*, *The Cochrane Library*, *LiSSa* ont été consultées à partir de l'équation formalisée en Annexe 3, afin d'y rechercher toute publication pertinente indexée ;
- la recherche de littérature grise a ciblé, quant à elle, plusieurs sites professionnels ou institutionnelles (liste de sites en Annexe 3) ;
- les professionnels de santé consultés durant cette évaluation ont également été invités à mentionner toute publication pertinente qui n'aurait pas été identifiée.

[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 (35)

Des critères de sélection ont été appliqués aux documents identifiés par la recherche documentaire :

- les critères présentés selon la structuration PICOS[17] (Tableau 1 et Tableau 2, ci-dessus) relatifs aux questions d'évaluation ;
- les critères du Tableau 3, ci-dessous.

Tableau 3. Critères de sélection bibliographique.

Critères d'inclusion	– Revues systématiques avec ou sans méta-analyse – Rapports d'évaluation technologique ou HTA – RBP françaises ou européennes, et des principales sociétés savantes concernées par le sujet (ASCO, IASLC/AMP/CAP) – Publications sur les cinq dernières années [18]
Critères d'exclusion	– Existence d'une RBP plus récente ; – Publication non disponible en français ou en anglais

ASCO : *American society of clinical oncology* ; AMP : *Association for molecular pathology* ; CAP : *College of American pathologists* ; HTA : *Heath technology assessment* ; IASLC : *International association for the study of lung cancer* ; RBP : Recommandations de bonnes pratiques.

Une première étape de sélection bibliographique a été réalisée sur les titres et les résumés. Une seconde étape de sélection a été menée sur la 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 4 et les motifs de non-inclusion des documents examinés sur publication *in extenso* sont également présentés en Annexe 5.

2.3.2. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

➔ **Motif de réorientation vers une démarche d'*umbrella review***

En octobre 2024, durant la sélection et l'analyse de la littérature synthétique, la HAS a identifié **sept méta-analyses (MA) et deux revues systématiques (RS)** ayant appliqué des critères de sélection proches voire similaires aux siens.

Tenant compte de l'existence de ces neuf RS/MA, de leur complémentarité de sélection bibliographique, la HAS a choisi d'amender son *processus* d'évaluation au profit d'une revue systématique des méta-analyses existantes « *umbrella review* ».

Cette « *umbrella review* » vise, ainsi, à :

- faire une synthèse des RS/MA identifiées et répondant aux critères de sélection prédéfinis (Chapitre 2.3.2.1) ;
- réunir et analyser toutes les études incluses par les neuf RS/MA portant exclusivement sur la comparaison des performances diagnostiques du NGS ciblé sur ADNtc par rapport au NGS ciblé sur biopsie tissulaire chez les patients atteints d'un CBNPC de stades IIIB, IIIC et IV (36) (Chapitre 2.3.2.2).

Cet amendement a été décidé, afin d'appuyer l'avis de la HAS, sur le plus grand nombre possible de faits disponibles et spécifiques à la question d'évaluation tout en accélérant le *processus* d'évaluation ; pour ce faire, les modalités de sélection/d'extraction de résultats et d'analyse des études ont été simplifiées comme suit.

[17] PICOS : *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design.*
[18] Sauf si publication d'un organisme professionnel français indispensable à l'évaluation.

2.3.2.1. Revue systématique des méta-analyses publiées (*Umbrella review*)

Cette « *umbrella review* » résume les résultats des RS et MA publiées ayant estimé la performance diagnostique du NGS ciblé d'un panel de gènes sur ADNtc. Les recommandations de la Cochrane y ont été appliquées (37).

- **Sélection** : ont été ainsi incluses à partir de la recherche documentaire i) les RS et les MA publiées sur les cinq dernières années ii) ayant estimées les performances diagnostiques du NGS ciblé d'un panel de gènes sur ADNtc par rapport aux tests moléculaires sur biopsie tissulaire, chez les patients ayant un CBNPC aux stades IIIB, IIIC et IV (Annexe 4).
- **Critères évalués** : sensibilité/spécificité du NGS ciblé d'un panel de gènes sur ADNtc.
- **Extraction** : données générales sur les RS/MA (titre, auteurs, année de publication, période de recherche documentaire, nombre et type d'études incluses, effectif total), l'acte, le comparateur et les performances diagnostiques ont fait l'objet d'une extraction à partir d'un formulaire standardisé.
- **Validité** : la validité médicale (applicabilité) et méthodologique (risque de biais) des MA sélectionnées a été évaluée à partir des critères ROBIS adaptés au contexte évalué (Annexe 6).
- **Méthodes statistiques** : les estimations de chaque revue systématique et méta-analyse ont été reprises sans amalgame.

2.3.2.2. Méthode d'analyse des études primaires issues des RS et des MA

- Toutes les études primaires répondant aux critères de sélection (Tableau 4, ci-dessous) ont été prises en compte dans la méta-analyse, afin d'estimer la sensibilité et la spécificité de détection des altérations moléculaires du NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie liquide (ADNtc) par rapport au NGS ciblé sur biopsie tissulaire, chez les patients atteints d'un CBNPC aux stades avancés et métastatiques (stades IIIB, IIIC et IV) (Annexe 7 ; Annexe 8 ; Annexe 9).
- L'analyse a été réalisée par l'application Meta-Disc 2.0.
- Les risques de biais (validité interne) et l'applicabilité (validité externe) des études primaires ont été évalués à partir du QUADAS 2 par les revues systématiques et méta-analyses externes analysées dans l'*umbrella review*. Les résultats de cette analyse ont été repris, tels quels, des RS et MA externes incluses dans l'*umbrella review*. En cas de divergence entre les RS et les MA, le score QUADAS 2 le plus faible a été retenu (Annexe 10).

Tableau 4. Critères de sélection des études primaires issues des RS et des MA.

Population	Patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules de stades avancés et métastatiques (stades IIIB, IIIC et IV)
Intervention	Panel multigénique réalisé par séquençage haut débit ciblé sur ADN tumoral circulant prélevé par biopsie liquide (extrait d'un échantillon de sang) comprenant au moins l'un des gènes suivants : *EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS et RET*
Comparateur	Séquençage haut débit ciblé sur biopsie tissulaire
Paramètres d'intérêts	Performances diagnostiques : sensibilité, spécificité (ou les valeurs : des vrais-positifs (VP), des faux-positifs (FP), des vrais-négatifs (VN), et des faux-négatifs (FN)).

2.4. Recueil de l'opinion d'experts

L'analyse des faits publiés a été complétée par le recueil de l'opinion d'experts professionnels de santé. Le recueil de leurs opinions argumentées a contribué i) à interpréter la littérature analysée et ii) à définir les conditions de réalisation du NGS ciblé sur ADNtc. Afin d'assurer l'indépendance de ces experts au regard du sujet traité, leurs déclarations publiques d'intérêt ont été analysées et validées par le comité de validation des déclarations d'intérêts de la HAS en amont de leur participation aux travaux.

Étant donné le caractère très technique de cette évaluation, il n'a pas été jugé pertinent de solliciter les associations de patients en tant qu'experts.

Les spécialités des experts consultés sont détaillées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Spécialités des experts consultés lors de l'évaluation.

Spécialités consultées	Nombre d'experts
Pneumologie	1 expert
Biologie médicale	4 experts
Anatomie et cytologie pathologiques	3 experts
Total d'experts consultés	**8 experts**

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

2.5.1. Structures consultées

La consultation des experts a ensuite été suivie par le recueil de point de vue collectif des organismes professionnels, des institutions et des associations de patients et d'usagers concernés par le sujet. Les professionnels de santé, ont ainsi été sollicités en tant que partie prenante :

- Conseil national professionnel de pneumologie (CNPP) ;
- Conseil national professionnel de génétique clinique, chromosomique et moléculaire (CNP-GCCM) ;
- Conseil national professionnel de chirurgie thoracique et cardiovasculaire (CNP-CTCV) ;
- Conseil national professionnel d'oncologie (CNPO) ;
- Conseil national professionnel de biologie médicale (CNPBM) ;
- Conseil national professionnel des pathologistes (CNPath) ;
- Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO) ;
- Société française de médecine prédictive et personnalisée (SFMPP) ;
- Société européenne de biopsie liquide (ELBS) ;

➔ pour les associations de patients et d'usagers, ont été sollicités :

- La ligue contre le cancer ;
- De l'Air ;
- Mon Réseau Cancer du Poumon ;
- ALK+ France cancer poumon ;

➔ pour les institutions publiques en santé, a été consultée :

- Institut national du cancer (INCa).

2.5.2. Modalités de consultation

Ces structures ont été sollicitées en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013[19], soit comme professionnels de santé, soit comme patient ou usager en tant que groupe concerné par le cancer du poumon, et ainsi 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 HAS[20].

En pratique, les présidents 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 18 avril 2025. Les organismes professionnels et associations de patients/usagers ont répondu entre le 5 mai 2025 et le 17 juin 2025.

Sur les 14 structures consultées :

- neuf ont répondu : CNPP, CNPath, CNPBM, GFCO, SFMPP, La ligue contre le cancer, De l'Air, l'INCa et l'association mon Réseau Cancer du Poumon ;
- deux se sont abstenues : CNP-CTCV (évaluation hors champ de compétence) et ALK+ France cancer poumon (faute de personnel compétent et disponible dans les délais attendus) ;
- trois des structures sollicitées n'ont pas répondu : CNP-GCCM, CNPO et ELBS.

Les points de vue, ainsi, recueillis figurent *in extenso* en Annexe 14 et 15 et une synthèse réalisée par la HAS est présentée dans le chapitre 4 et 5 de ce rapport.

[19] Décret n°2013-413 du 21 mai 2013 (lien)

[20] Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

3. Résultats

Ce chapitre associe les résultats de l'analyse de la littérature scientifique au recueil de l'opinion des professionnels.

3.1. Revue systématique des méta-analyses publiées

3.1.1. Sélection bibliographique

Deux RS et sept MA parmi 52 ont été sélectionnées (Annexe 4). Toutes ont été publiées de **2020 à 2024**, l'une par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux du Québec - INESSS (38), quatre par des équipes chinoises (20, 31, 39, 40) et les quatre dernières par des équipes : américaine (41), italienne (9), brésilienne (32), et grecque (42).

Ces RS/MA ont réuni 233 études mais elles font état de critères d'inclusion divergents en termes de population (notamment le stade du CBNPC) et de test moléculaire sur ADNtc (Tableau 6, ci-dessous). Leur examen détaillé montre que près de 70 % de ces études répondaient aux critères de sélection (Tableau 1 ; Chapitre 2.3.2.1 ; page 16). Afin d'améliorer la démarche de redondance d'inclusion entre RS/MA, deux matrices de redondance ont été réalisées : une matrice avec et une matrice sans les études primaires qui ne correspondent pas aux critères d'inclusion. Finalement, la redondance reste modérée entre [5- 10 %[(43) (Figure 3).

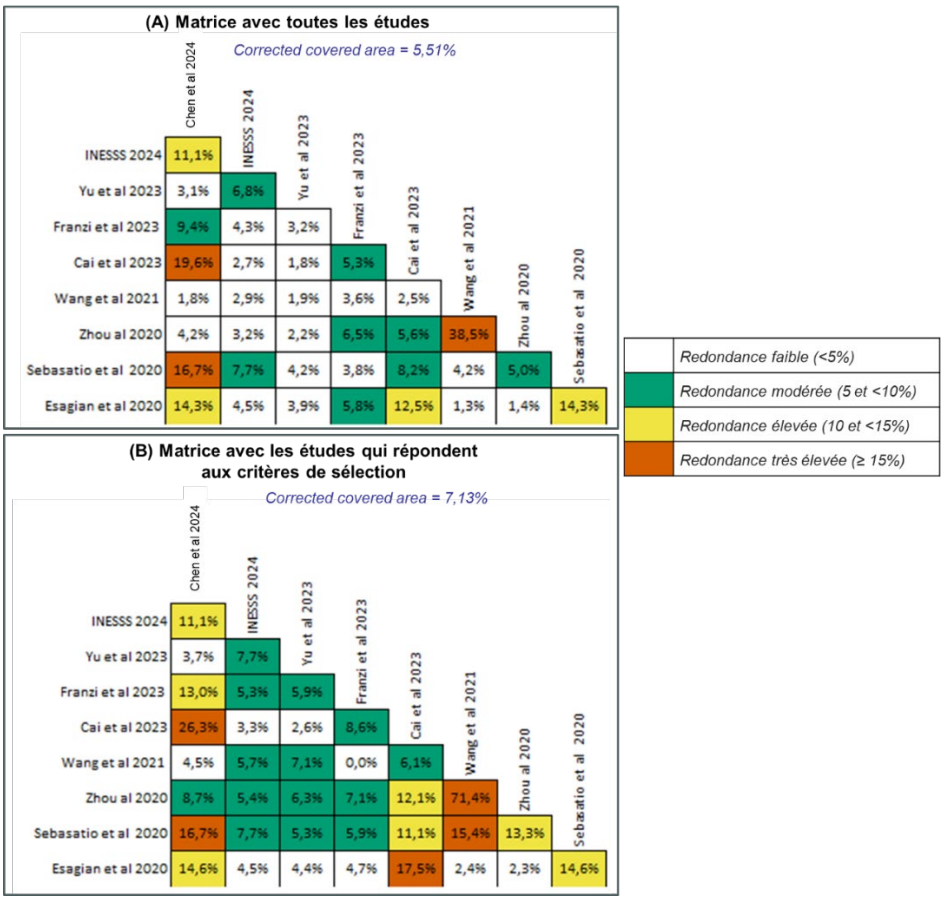

Figure 3. Matrices de redondances de sélection des études issues des revues systématiques et des méta-analyses incluses dans l'*umbrella review* (*via* l'outil *Groove*).

Tableau 6. Description des revues systématiques et des méta-analyses retenues dans le cadre de l'*umbrella review.*

Références	Chen *et al.* 2024	INESSS, 2024	Yu *et al.* 2023	Franzi *et al.* 2023	Cai *et al.* 2023	Wang *et al.* 2021	Zhou *et al.* 2020	Sebastião *et al.* 2020	Esagian *et al.* 2020
Pays	Etats-Unis	Canada	Chine	Italie	Chine	Chine	Chine	Brésil	Grèce
RS ou MA	MA	RS	MA	MA	MA	MA	MA	MA	RS
Population et stades (% de études)	CBNPC stades III à IV (100 %)	CBNPC stades III à IV (100 %)	CBNPC stades III à IV (33 %)	CBNPC stades III à IV (59 %)	CBNPC stades III à IV (56 %)	CBNPC stades III à IV (55 %)	CBNPC stades III à IV (100 %)	CBNPC stades III à IV (100 %)	CBNPC stades III à IV (100 %)
Test index (% des études)	NGS ciblé sur ADNtc (100 %)	NGS ciblé sur ADNtc (100 %)	NGS ciblé sur ADNtc (40 %)	NGS ciblé sur ADNtc (52 %)	NGS ciblé sur ADNtc (67 %)	NGS ciblé sur ADNtc (13 %)	NGS ciblé sur ADNtc (16 %)	NGS ciblé sur ADNtc (100 %)	NGS ciblé sur ADNtc (100 %)
Gènes sur ADNtc	Panel [1]	Panel [2]	Panel [3]	*EGFR*	*KRAS*	*EGFR*	*EGFR*	Panel[4]	Panel[5]
Comparateur (s)	Tests moléculaires sur BT	Tests moléculaires sur BT	Tests moléculaires sur BT	Tests moléculaires sur BT	Tests moléculaires sur BT	Tests moléculaires sur BT	Tests moléculaires sur BT	Tests moléculaires sur BT	Tests moléculaires sur BT
Période de recherche	01/2012 au 06/2023	01/2018 au 08/2024	01/2010 au 03/2023	Au 12/2022	Au 06/2022	Au 04/01/2020	Au 19/01/2020	Au 05/2019	Au 04/2020
Nombre d'études n/N*	**18**/20	**20**/32	**15**/15	**17**/17	**43**/43	**40**/40	**32**/32	**10**/10	**38**/38
Echantillon : patients (p) / gènes (g)	1 402 (p) ; 8 281 (g)	NA	11 127 (p)	1 711 (p)	3 341 (p)	5 995 (p)	4 527 (p)	2 116 (résultats d'analyse)	1 114 (p)
Sensibilité (IC 95%)	0,69 [0,63 ; 0,74]	NA	0,68 [0,51 ; 0,81]	0,59 [0,41 ; 0,75]	0,71 [0,68 ; 0,75]	0,68 [0,60 ; 0,75]	0,70 [0,63 ; 0,75]	0,77 [0,68 ; 0,84]	NA
Spécificité (IC 95 %)	0,99 [0,97 ; 1,00]	NA	0,99 [0,98 ; 1,00]	0,96 [0,92 ; 0,97]	0,94 [0,93 ; 0,95]	0,98 [0,95 ; 0,99]	0,98 [0,96 ; 0,99]	0,99 [0,99 ; 1,00]	NA
Analyses secondaires	– Gènes (↑ EGFR et KRAS, ↓ ROS1 et ALK) – Type d'altérations moléculaires (↑SNV)	NA	NA	– Stades du cancer (↑ IIIB à IV, ↓ I-IIIA) – Tests sur ADNtc (↑NGS, ↓PCR)	– Stades du cancer (III-IV ≈ I-III) – Tests sur ADNtc (↑NGS, ↓PCR)	Pas clair	– Tests sur ADNtc (↓ARMS par rapport aux autres techniques)	NA	NA

Références	Chen *et al.* 2024	INESSS, 2024	Yu *et al.* 2023	Franzi *et al.* 2023	Cai *et al.* 2023	Wang *et al.* 2021	Zhou *et al.* 2020	Sebastião *et al.* 2020	Esagian *et al.* 2020
				– Etudes (↑Prospectives, ↓rétrospective)			– Etudes (↓Prospectives, ↑rétrospective)		
Conclusion sur les performances diagnostiques par rapport à la BT	Performance diagnostique acceptable	Sensibilité inférieure et spécificité comparable #	Performance diagnostique dépend du gène analysé et de la taille d'effet	Sensibilité faible et variable et spécificité stable	Sensibilité modérée et une spécificité élevée	Sensibilité faible et variable et spécificité élevée	Sensibilité acceptable et spécificité précise	Bonne performance diagnostique : sensibilité acceptable et spécificité élevée	Le NGS ciblé sur BL est moins performant pour détecter les mutations que le NGS ciblé sur BT

ADNtc : ADN tumoral circulant ; ARMS : *amplification refractory mutation system* ; BL : biopsie liquide ; BT : biopsie tissulaire ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; IC : intervalle de confiance ; INESSS : institut national d'excellence en santé et en services sociaux ; MA : méta-analyse ; NA : non applicable ; PCR : *polymerase chain reaction* ; RS : revue systématique ; SNV : *single nucleotide variant*.

* n/N : nombre d'études retenues pour l'évaluation de la performance diagnostique du NGS sur ADNtc sur la totalité des études analysées dans la revue systématique ou dans la méta-analyse de l'umbrella review.

Utilisation de la biopsie liquide lorsque : « le matériel tissulaire est insuffisant en qualité ou en quantité, où aucun prélèvement ne peut être obtenu de façon sécuritaire, ainsi que chez les patients dont la tumeur progresse trop rapidement ou est inaccessible par biopsie tissulaire ».

1. Chen *et al*. 2024 - panel : *EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, RET, MET, KRAS*, et autres gènes.
2. INESSS, 2024 - panel : *EGFR, ALK, ROS1, RET, MET*, et autres gènes.
3. Yu *et al.* 2023 - panel : *EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, KRAS, TP53* et *PIK3CA* (un ou plusieurs gènes).
4. Sebastião *et al.* 2020 - panel : *EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET*, et *MET*.
5. Esagian *et al*. 2020 - panel: *EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, KRAS, MET, TP53*, etc.

	Performance du NGS sur ADNtc d'un panel de gènes
	Performance du NGS sur ADNtc pour le gène *EGFR*
	Performance du NGS sur ADNtc pour le gène *KRAS*

3.1.2. Contexte des revues systématiques et des méta-analyses retenues

Les RS/MA retenues ont inclus des études de cohortes rétrospectives et prospectives. Elles ont réuni environ **29 200 patients atteints d'un CBNPC dont 75 % de stades III à IV**. L'analyse moléculaire sur ADNtc a été réalisée par 60 % des essais *princeps* par NGS ciblé mais aussi par d'autres techniques (PCR et ses variantes, ARMS[21], MassARRAY, pyroséquençage, DHPLC[22]). Toutes les RS/MA ont considéré plusieurs comparateurs c'est-à-dire divers tests d'analyses moléculaires sur biopsie tissulaire (notamment NGS, PCR et ses variantes, FISH[23], l'immunohistochimie, séquençage de sanger). Ces RS/MA n'ont majoritairement pas détaillé les caractéristiques techniques des modalités d'analyse sur ADNtc (Tableau 6 ci-dessus ; Figure 4).

	Année	Pays	RS/MA	Risque de biais	Réserve d'appli.	Etude (N=)	Panel ou gènes	Effectif (N=)	Sensibilité IC 95%	Spécificité IC 95%
Chen *et al.*	2024		MA			18	Panel	1402	**0,69** [0,63 ; 0,74]	**0,99** [0,97 ; 1,00]
INESSS	2024		RS			20	Panel	ND	NA	NA
Yu *et al.*	2023		MA			15	Panel	11127	**0,68** [0,51 ; 0,81]	**0,99** [0,98 ; 1,00]
Franzi *et al.*	2023		MA			17	*EGFR*	1711	**0,59** [0,41 ; 0,75]	**0,96** [0,92 ; 0,97]
Cai *et al.*	2023		MA			43	*KRAS*	3341	**0,71** [0,68 ; 0,75]	**0,94** [0,93 ; 0,95]
Wang *et al.*	2021		MA			40	*EGFR*	5995	**0,68** [0,60 ; 0,75]	**0,98** [0,95 ; 0,99]
Zhou *et al.*	2020		MA			32	*EGFR*	4527	**0,70** [0,63 ; 0,75]	**0,98** [0,96 ; 0,99]
Sebastiao *et al.*	2020		MA			10	Panel	2116	**0,77** [0,68 ; 0,84]	**0,99** [0,99 ; 1,00]
Esagian *et al.*	2020		RS			38	Panel	1114	NA	NA

Figure 4. Synthèse schématique des revues systématiques et des méta-analyses incluses dans l'*umbrella review.*

MA : méta-analyse ; NA : non applicable ; RS : revue systématique.

	Risque élevé ou réserve majeure
	Risque ou réserve faible
	Risque incertain

[21] *Amplification refractory mutation system.*
[22] *Denaturing High-Performance Liquid Chromatography.*
[23] *Fluorescence in situ hybridization.*

3.1.3. Validité des données réunies

Validité des méta-analyses (ROBIS) :

Les RS/MA retenues présentent :

- toutes des **réserves modérées ou majeures d'applicabilité** liées notamment au fait : (1) qu'elles ont quasi-exclusivement comparé le NGS sur ADNtc à différentes techniques moléculaires et non seulement au comparateur principal considéré dans cette évaluation : le « NGS sur biopsie tissulaire » ; (2) que trois d'entre elles ont inclus des études primaires dont moins de la moitié évaluait le NGS sur ADNtc (Tableau 6 ; Figure 4 ; Annexe 6).
- **un risque incertain ou modéré de biais** lié au processus de recherche et de sélection des études, aux modalités d'extraction et de synthèse des résultats (Tableau 6 ; Figure 4 ; Annexe 6).

Validité des études *princeps* ou primaires (QUADAS-2) :

Les RS/MA ont associé une majorité de leurs études à un risque incertain à modéré de biais, dont deux n'ont pas évalué la qualité des études primaires incluses (9, 42) (Bien-fondé de méta-analyse ?).

3.1.4. Principaux résultats issus des RS et des MA identifiées

- **Sensibilité et spécificité par panel de gènes :** les MA identifiées ont estimé que l'analyse moléculaire d'un panel de gènes sur ADNtc pourrait présenter en moyenne **une sensibilité acceptable (faible à modérée) (0,68-0,77) et une spécificité élevée, stable et comparable par rapport aux techniques moléculaires sur biopsie tissulaire (0,99)** (32, 39, 41). Au vu de cette sensibilité inférieure par rapport au profilage moléculaire sur biopsie tissulaire (risque de « faux-négatifs »), certains auteurs recommandent de confirmer un résultat négatif sur biopsie liquide par une analyse sur biopsie tissulaire lorsque cela est possible (20, 38, 40). Quant au taux de « faux-positifs » associé à l'analyse sur ADNtc, les auteurs de l'INESSS ont précisé qu'il est plausible que certains « faux-positifs » soient en réalité de « vrais-positifs » non détectés par l'analyse sur biopsie tissulaire du fait que l'ADNtc est représentatif de la polyclonalité tumorale (38). Chen et ses collègues ont expliqué que ce taux de « faux-positifs » pourrait varier en fonction de l'intervalle de temps entre le prélèvement tissulaire et sanguin [24]. Les auteurs de cette méta-analyse ont rapporté que le temps écoulé entre les deux profilages moléculaires a varié de 1 à 207 jours (plus le temps est long, plus la propension d'avoir de nouvelles mutations augmente) (41).
- **Sensibilité et spécificité par gène :** trois des MA identifiées ont estimé les performances diagnostiques de l'analyse moléculaire sur ADNtc pour le gène *EGFR*, et une MA pour le gène *KRAS*. Les estimations de sensibilité et de spécificité des techniques pour l'analyse de ces gènes sur ADNtc sont présentées dans le Tableau 7, ci-dessous. Chen et ses collègues ont réalisé une analyse en sous-groupe pour les gènes du panel (*EGFR, KRAS, BRAF, ALK, ROS1, MET et RET*) et ont noté une importante variation entre la sensibilité du NGS sur ADNtc pour les différents gènes allant de 0,29 [0,13 ; 0,53] pour ROS1 à 0,77 [0,63 ; 0,86] pour *KRAS* (41) (Tableau 7).

[24] Le CNPBM : « […] devant un test négatif, la réalisation ultérieure du test, à distance du traitement peut être une solution (le retour à la biopsie tissulaire étant souvent impossible). »

Tableau 7. Les estimations de sensibilité et de spécificité des gènes EGFR et KRAS par profilage moléculaire sur ADNtc.

	EGFR		*KRAS*	
	Sensibilité	**Spécificité**	**Sensibilité**	**Spécificité**
Chen *et al.* 2024	0,68 [0,62 ; 0,74]	0,98 [0,95 ; 0,99]	0,77 [0,63 ; 0,86]	0,96 [0,90 ; 0,98]
Franzi *et al.* 2023	0,59 [0,41 ; 0,75]	0,96 [0,92 ; 0,97]	ND	ND
Cai *et al.* 2023	ND	ND	0,71 [0,68 ; 0,75]	0,94 [0,93 ; 0,95]
Wang *et al.* 2021	0,68 [0,60 ; 0,75]	0,98 [0,95 ; 0,99]	ND	ND
Zhou *et al.* 2020	0,70 [0,63 ; 0,75]	0,98 [0,96 ; 0,99]	ND	ND

ND : non disponible.

- **Analyses en sous-groupes :** la majorité des MA a rapporté une hétérogénéité élevée (I^2>50). Elles ont donc fait état d'une analyse en sous-groupes, en particulier en fonction du test moléculaire sur ADNtc, du stade du cancer et du type d'altérations moléculaires. Trois MA ont montré une sensibilité moyenne plus élevée du NGS (0,62-0,80) par rapport à la PCR (0,51-0,76) réalisées sur ADNtc (Tableau 6). La supériorité des performances diagnostiques du NGS ciblé sur ADNtc a été montré par trois MA mais ces dernières se basent sur des gènes différents (2 MA pour le gène *EGFR* (9, 20) et 1 MA pour le gène *KRAS* (31). En ce qui concerne le stade du cancer, la MA de Franzi et ses collègues ont montré une variation de sensibilité de détection de mutations du gène *EGFR* sur ADNtc en fonction du stade de cancer : 0,75 pour les stades IIIB à IV et 0,27 pour les stades I/II/IIIA (9), ce qui n'était pas le cas pour le gène *KRAS* (31). Seule la MA conduite par Chen et ses collègues a réalisé une analyse de sensibilité et de spécificité par type d'altérations moléculaires. Ils ont noté une estimation de sensibilité acceptable uniquement pour les substitutions nucléotidiques (SNV) de 0,74 [0,68-0,80], par rapport aux insertions/délétions 0,68 [0,56-0,77] et aux fusions 0,44 [0,33-0,56] (41). Par ailleurs, la spécificité était relativement élevée dans tous les sous-groupes. Ces estimations sont intéressantes mais ne peuvent pas être considérées comme valides compte tenu de l'hétérogénéité des critères d'inclusion des différentes MA en termes de population cible, test index et comparateurs.
- **Taux d'échec** [25] : seule la RS conduite par l'INESSS a documenté le taux d'échec associé au profilage moléculaire sur ADNtc et sur biopsie tissulaire. Elle a montré une divergence entre les 13 études qui ont rapportées cette donnée. En général, le taux d'échec de l'analyse sur ADNtc est relativement plus faible (étendue : 0 % à 10,1 %) que celui sur biopsie tissulaire (1,7 % à 13,5 %) pour des raisons qui diffèrent entre les études telles que : matériel insuffisant en qualité ou en quantité, échec de l'analyse, absence de résultats rapportés. L'échec de l'analyse sur ADNtc a été lié le plus souvent (de l'ordre de 2 %) à la qualité de l'échantillon de sang et à son traitement (38).
- ***Turnaround Time* (TAT)** : seule la RS conduite par l'INESSS a fait état d'une comparaison du temps de réponse du profilage moléculaire par biopsie liquide à celui par biopsie tissulaire à partir de 11 études. Elle a estimé que le temps de réponse serait significativement plus court avec le profilage par biopsie liquide (8 à 11 jours) par rapport au profilage par biopsie tissulaire (de 14 à plus de 30 jours). Ces résultats sont à interpréter avec précautions du fait que les auteurs ont noté une variations dans la définition du TAT dans les 11 études réalisées dans différents pays (surtout aux Etats-Unis et au Canada) (38). En effet, l'étude française LIBELULE

[25] INESSS : « Les raisons considérées pour les échecs variaient d'une étude à l'autre et pouvaient inclure l'absence de résultat rapporté, l'absence d'ADNtc détectable, un échec de l'analyse et des problèmes relatifs aux échantillon ».

(*LIquid Biopsy for the Early detection of LUng cancer Lesion*), multicentrique et randomisée de phase III a montré que la réalisation du NGS sur ADNtc permettait de réduire significativement le délai avant le début de traitement jusqu'à 16 jours en cas d'altération moléculaire ciblable en première ligne (44).

- **Perspective des patients** : seule la RS conduite par l'INESSS a fait une revue exploratoire de la littérature scientifique et grise, afin de documenter la perspective des patients vis-à-vis de la biopsie liquide. Elle a rapporté une préférence des patients pour la biopsie liquide du fait (1) que l'acte est moins invasif entraînant, par conséquent, moins de complications (douleur, saignement, infection, etc.) ; (2) d'une amélioration de la qualité des soins et du suivi (les patients estiment qu'ils disposent d'une solution alternative à la biopsie tissulaire tout en allégeant leur parcours de prise en charge : moins de visites, l'attente d'un rendez-vous, la proximité du lieu de résidence, etc.). En revanche, les patients ont exprimé leurs inquiétudes vis-à-vis des performances de cet acte et de son impact sur la prise en charge ainsi que l'inégalité face à l'accès à cet acte (38).
- **Place du NGS ciblé sur ADNtc dans la stratégie de prise en charge médicale des patients** : au vu de la sensibilité acceptable de l'analyse moléculaire sur ADNtc[26], la majorité des auteurs des RS/MA insiste sur le fait que le profilage moléculaire sur biopsie tissulaire reste le standard de référence et préconisent :
  - une utilisation encadrée de la biopsie liquide c'est-à-dire uniquement lorsque (1) la biopsie tissulaire est insuffisante en quantité ou en qualité ; (2) le prélèvement du matériel tumoral constitue un risque pour le patient ;(3) en cas d'urgences thérapeutiques ;
  - une analyse sur biopsie tissulaire pour confirmer une absence d'altération moléculaire détectée par biopsie liquide.
- La majorité des auteurs a ainsi conclu à la nécessité d'études complémentaires, notamment prospectives et à grand effectif afin d'améliorer la précision des estimations de sensibilité du NGS sur ADNtc (20, 31, 40, 41), surtout pour les altérations moléculaires rares (41) .

> Ces estimations qui semblent de prime abord répondre en partie au questionnement de ce rapport sont en réalité soumises à deux réserves majeures qui ne permettent pas de les considérer comme valides :
>
> → elles indiquent, dans la majorité des cas, cibler plusieurs techniques de profilage moléculaire sur ADNtc en les comparant à plusieurs techniques moléculaires sur biopsie tissulaire alors que ce rapport cible uniquement le NGS ciblé d'un panel de gènes sur ADNtc par rapport au standard de référence qui est le NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire (Figure 5) ;
>
> → elles amalgament des patients atteints de CBNPC de tous stades, contrairement aux patients uniquement de stades IIIB, IIIC et IV ciblés par ce rapport conformément aux recommandations en vigueur[27] (Figure 5) (3, 4, 12, 21-25, 28, 29).

3.1.5. Opinions recueillies d'un groupe d'experts professionnels

- Les experts consultés n'ont pas connaissance d'autres revues systématiques avec ou sans méta-analyse non identifiées.

[26] INESSS, 2024 : « lorsque la biopsie liquide effectuée en complément de la biopsie tissulaire, certaines études rapportent que la BL pourrait augmenter le taux de détection d'altérations actionnable de 48 à 57 % ».

[27] Recommandations : GFCO ; INCa ; deux référentiels régionaux : AURA ; OncoBFC/NEON/ONCORIF ; ESMO ; IASCL.

- Un des experts a estimé que la MA de Franzi *et al.* 2023 est à faible risque de biais. Un autre expert a indiqué que l'inclusion de la MA de Chen *et al.* 2024 et la RS de l'INESSS est pertinente dans ce rapport. Toutefois, il a souligné des réserves majeures d'applicabilité étant donné que les revues systématiques/méta-analyses retenues amalgament des contextes cliniques différents (patients sans ou sous traitements, délai variable entre biopsie liquide et tissulaire) et des techniques d'analyses moléculaires différentes (pour le test index et pour le comparateur).
- Deux des experts consultés regrettent le manque de données sur le panel utilisé (panel ADN seul, panel ARN seul, panel ADN et ARN) dans les articles inclus.
- Deux des experts ont considéré que les résultats de l'*umbrella review* reflètent les performances diagnostiques du NGS sur ADNtc observées en pratique [28]. Cependant, ils insistent sur l'interprétation des résultats avec précaution. En effet, la majorité des experts ont indiqué l'importance de considérer les facteurs qui pourraient influencer les performances diagnostiques du NGS ciblé sur biopsie liquide : le type d'altération moléculaire (mutations et fusions), le panel NGS utilisé (ADN, ARN, ADN et ARN), le stade de la maladie, la masse tumorale, les facteurs préanalytiques (notamment le volume du sang et la quantité d'ADN analysés).
- Les experts sollicités s'accordent sur le fait que la sensibilité du NGS sur biopsie liquide peut varier en fonction de l'altération moléculaire recherchée. Ils ont indiqué que les translocations/fusions sont difficiles à identifier sur ADN[29], mais elles sont plutôt recherchées par le séquençage de l'ARN messager. Toutefois, deux experts ont indiqué que les techniques sur ARNtc sont toujours en cours de validation et les données restent lacunaires. Un expert a ajouté que l'ARN est moins stable que l'ADN et peut se dégrader rapidement.
- Un des experts consultés a encouragé l'utilisation sur plasma des panels NGS analysant les *Total nucleic acid* (TNA : ADN et ARN circulants) afin d'améliorer la détection des SNV, insertions/délétions, transcrits de fusion et les anomalies d'épissage de MET.
- En ce qui concerne les résultats de sensibilité/spécificité des gènes *EGFR* et *KRAS*, les experts ont donné plusieurs explications à la différence de sensibilité observée (se *KRAS* > se *EGFR* ?), à savoir : (1) les tumeurs *KRAS* mutées sont généralement plus agressives et pourraient relarguer d'avantage d'ADNtc ; et (2) le fait qu'il s'agit de mutation de type SNV [30]. En revanche, un expert a jugé difficile d'interpréter ces résultats en raison du type d'altération moléculaire (SNV/Indels).
- En ce qui concerne le taux d'échec[31], trois des experts consultés ont demandé de définir ce taux[32]. Un des experts a indiqué que les taux d'échec rapportés par l'INESSS sont en accord avec sa pratique à l'exception de deux études[33]. Les experts ont associé le taux d'échec de la

[28] Un des experts a précisé que la sensibilité de la détection des mutations *EGFR* dans le cadre de son activité est de 63 %.

[29] Un des experts consultés a indiqué que la détection des fusions à partir de séquences de jonction introniques est moins sensible que sur ARN. Un deuxième expert a précisé que dans ce cas la quantité de séquence à générer est importante. Un autre a indiqué que « la détection de réarrangement sur ADN, est, certes, moins performante que la détection de SNV, mais appliquée dans de nombreux panels avec une sensibilité non négligeable malgré tout ».

[30] Un des experts a indiqué que : « les modifications nucléotidiques « simples » sont facilement identifiable quel que soit la technique. En revanche, les insertions/délétions sont plus délicates à mettre en évidence, quel que soit l'origine du prélèvement. Cette perte de sensibilité n'est pas propre à la technique, mais d'avantage liée à l'altération moléculaire elle-même et nécessite des protocoles techniques et informations plus spécifiques ».

[31] Taux d'échec de l'analyse sur ADNtc est relativement plus faible (étendue : 0 % à 10,1 %) que celui sur biopsie tissulaire (1,7 % à 13,5 %).

[32] INESSS : « Les raisons considérées pour les échecs variaient d'une étude à l'autre et pouvaient inclure l'absence de résultat rapporté, l'absence d'ADNtc détectable, un échec de l'analyse et des problèmes relatifs aux échantillons ».

[33] L'expert a précisé que : « Olsen *et al*. rapportent un taux d'échec de 10,1 % d'ADNtc du fait d'un ADN non détectable. La raison en était que les patients étaient déjà sous traitement au moment de la biopsie liquide, avec en cas de réponse, une quantité insuffisante d'ADN libérée par les cellules tumorales. Sugimoto *et al*. rapportent 9,3 % d'échec d'analyse de l'ADNtc *versus* 3,5 % pour le tissu en raison d'une quantité insuffisante d'ADN disponible. Ce taux d'échec a été augmenté par le *design* de l'étude qui était prospectif sur des

biopsie liquide à : la quantité d'ADNtc, la présence d'ADN libre circulant non tumoral dans le sang, et à des problèmes pré-analytiques notamment lors de la phase d'extraction d'ADNtc. Un des experts consultés a indiqué l'existence des moyens pour valider les résultats négatifs sur ADNtc : soit par la présence d'une altération moléculaire sur un autre gène soit par l'utilisation de marqueur de méthylation spécifique du cancer.

- En ce qui concerne le *turnaround time*, les experts ont expliqué le gain de temps par la biopsie liquide par (1) une phase pré-analytique simplifiée[34] et (2) par un circuit (de la prescription au rendu des résultats) plus rapide (ne nécessitant pas un transfert de l'échantillon). Un expert a jugé intéressant de comparer le temps à partir du début des techniques moléculaires. Par ailleurs, deux des experts consultés ont alerté que les cliniciens ont tendance à demander une biopsie liquide pour chaque patient avant d'avoir obtenu le résultat de la biopsie tissulaire dans le seul but d'avoir des délais plus courts.
- En ce qui concerne les perspectives des patients, les experts consultés n'ont pas connaissance d'enquêtes de pratiques françaises recensant les préférences des patients. Un des experts consultés a souligné la nécessité d'expliquer les enjeux de l'analyse sur ADNtc pour les patients (résultat ± ou non interprétable) ainsi que les enjeux éthiques et le stress des formalités administratives.

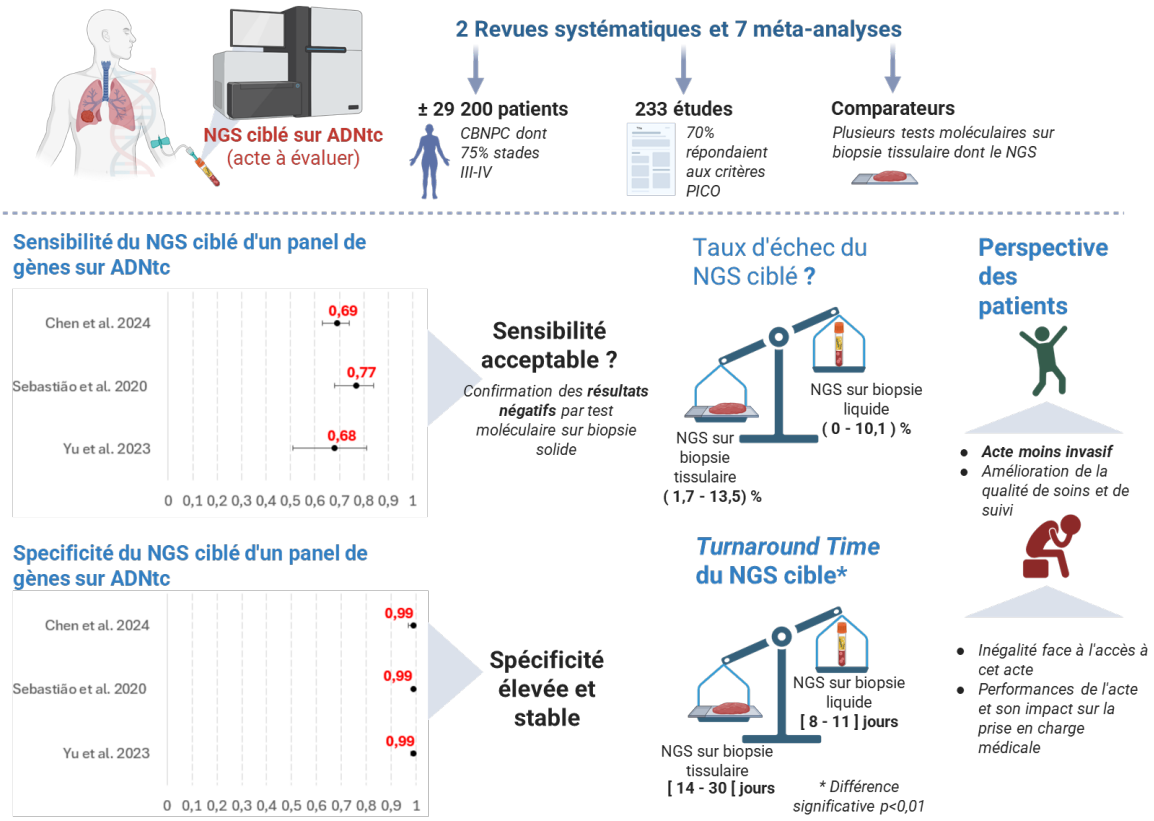

Figure 5. Synthèse des données et des résultats de l'*umbrella review.*

patients de stade III ou IV ayant eu une biopsie tissulaire quatre semaines avant la biopsie liquide, quel que soit son résultat. Avec dans cet intervalle l'instauration d'un traitement de première ligne dont certaines thérapies ciblées ou immunothérapies associées à de bonnes réponses. Ces deux études surestiment le taux d'échec de l'analyse de l'ADNtc et ne sont pas applicables à la pratique quotidienne […] ».

[34] La phase pré-analytique de la biopsie liquide s'affranchit des étapes pré-analytiques propres à l'analyse tissulaire (fixation et inclusion en paraffine, macro-dissection, etc.).

3.1.6. Conclusions

- Les revues systématiques et les méta-analyses au cours des cinq dernières années ont estimé les performances diagnostiques de l'analyse moléculaire sur ADNtc chez les patients atteints d'un CBNPC. Elles présentent toutes des **réserves modérées ou majeures d'applicabilité** qui tiennent au choix du test index et du comparateur. La majorité montre **un risque incertain ou modéré de biais** lié au processus de recherche et de sélection des études, aux modalités d'extraction et de synthèse des résultats. Aucune de ces méta-analyses n'a au demeurant procédé à une estimation des performances du NGS ciblé d'un panel de gènes sur ADNtc par rapport au standard de référence le NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire. Elles ont en revanche apporté un éclairage indirect à cette évaluation, il est en effet attendu que la sensibilité du NGS ciblé sur ADNtc soit inférieure à celle du NGS ciblé sur biopsie tissulaire.
- L'objectif de cette *umbrella review* étant de dresser un état des lieux des connaissances, il a été décidé de ne pas procéder à une nouvelle MA mais de préférence rapporter les estimations issues de chacune de ces 9 RS/MA. **Toutefois, l'ensemble de ces limites analysées montre qu'une nouvelle analyse des études primaires, des RS/MA identifiées, est nécessaire pour répondre aussi explicitement que possible au questionnement de ce rapport (36). Elle aura pour objectif de réunir et d'analyser toutes les études incluses par les neuf RS/MA identifiées portant exclusivement sur la comparaison des performances diagnostiques du NGS ciblé sur ADNtc par rapport au NGS ciblé sur biopsie tissulaire chez les patients atteints d'un CBNPC de stades IIIB, IIIC et IV.**

3.2. Analyse des études primaires incluses dans les RS/MA

3.2.1. Résultats de la sélection bibliographique

Cette *umbrella review* de la HAS a inclus **27 études diagnostiques** de cohortes rétrospectives et prospectives qui ont été sélectionnées **parmi 233 publications examinées** (Figure 6 ; Annexe 7). Ces études ont été conduites principalement aux Etats-Unis (9/27) et en Chine (6/27) (Annexe 8).

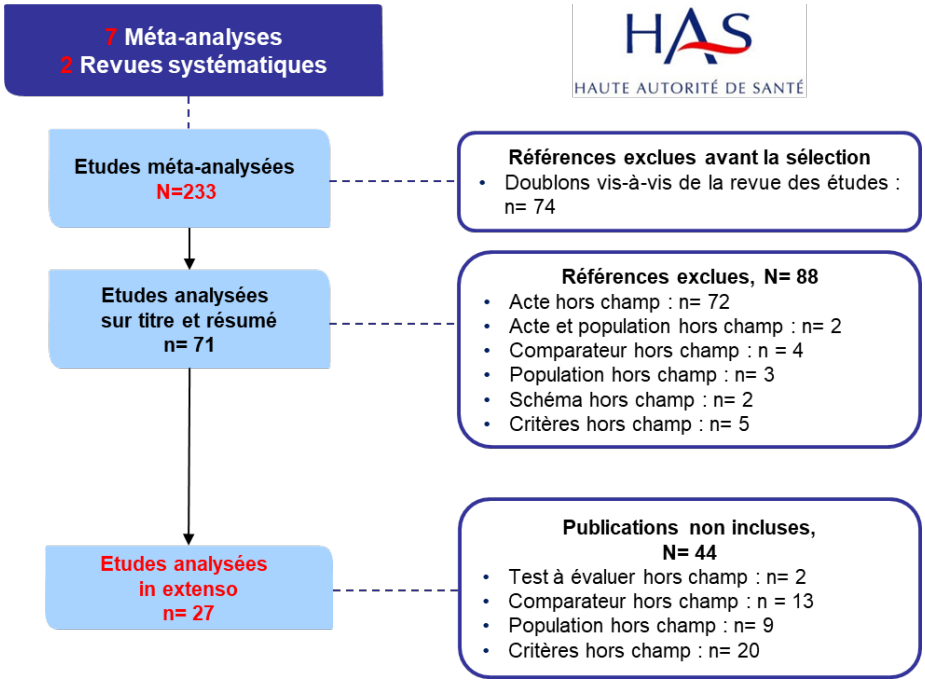

Figure 6. Diagramme de sélection des études analysées dans l'*umbrella review* de la HAS.

3.2.2. Contextes cliniques et techniques des études

- Les études sélectionnées ont regroupé **4 774 patients** âgés en moyenne de 65 ans atteints d'un CBNPC de stades avancés et métastatiques. Ces études ont évalué prospectivement ou rétrospectivement les performances diagnostiques du NGS ciblé sur ADNtc à partir d'un échantillon de sang comparativement à celui sur un échantillon tissulaire. Le temps entre la collecte des échantillons appariés de biopsie liquide ou tissulaire et leur analyse était hétérogène entre les études et majoritairement non renseigné (un délai moyen de 69 jours) (Annexe 8).
- Les études analysées peuvent être réparties en deux groupes en distinguant ceux, majoritaires, ayant ciblé plusieurs gènes et ceux, minoritaires, ayant ciblé un seul gène. **Les auteurs de ces publications ont estimé les performances diagnostiques du NGS sur ADNtc pour les sujets atteints d'un CBNPC de stades III à IV et disposant d'un échantillon tissulaire. Dans ce contexte, les estimations des performances du NGS sur ADNtc ne représentent pas forcément l'application dans la vie réelle de ce test, à savoir quand le patient est non opérable ou la tumeur est non résécable. Par conséquent, les performances diagnostiques estimées ne peuvent pas être analysées de façon satisfaisante**.
- Les études incluses ont fait état d'une grande diversité de panels de gènes et de séquenceurs utilisés ; les étapes pré-analytiques, analytiques et post-analytiques du NGS ciblé mises en œuvre dans ces études ont été décrites de façon succincte, nombre de ces descriptions étant imprécises (Annexe 9).

3.2.3. Validité des études primaires

Pour formaliser la validité des études, le niveau de risque de biais et d'applicabilité des études incluses a été évalué en respect des critères prévus par le QUADAS-2. Le score QUADAS-2 a été extrait des RS/MA le cas échéant, et rapporté pour toutes les études dans l'Annexe 10 (Figure 7).

- **Risque de biais (validité interne)** : les études sélectionnées sont associées à un risque incertain à élevé (13/27 essais).
- **Applicabilité (validité externe)** : les études sélectionnées sont associées à une applicabilité incertaine (5/27 essais) voire soumise à des réserves majeures (13/27 essais).

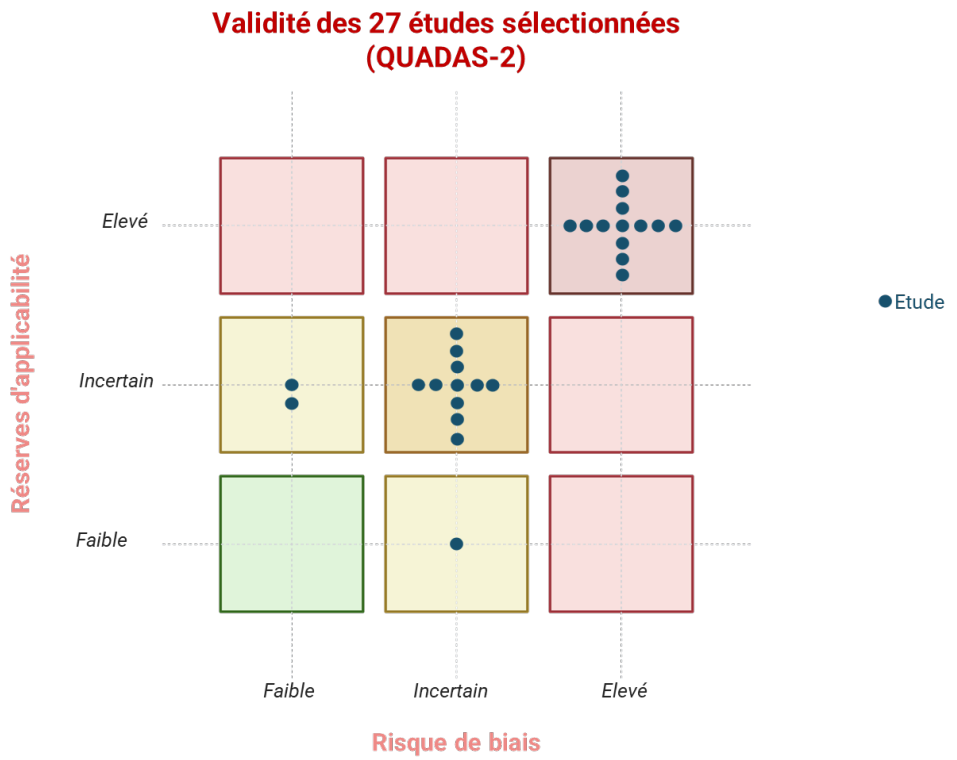

Figure 7. Risque de biais et de réserve d'applicabilité des études sélectionnées – QUADAS 2 *(via le logiciel BioRender).*

> Il existe un risque de validité majoritairement élevé. Les estimations publiées pourraient différer des performances effectives de la pratique, sans qu'il ne soit possible de certifier s'il s'agit d'une sur ou sous-estimation prédominante.

3.2.4. Résultats principaux

Afin d'estimer les performances diagnostiques du NGS ciblé sur ADNtc, les données de contingence ont été extraites des études incluses et dans certains cas elles ont été corrigées (Annexe 11).

Le NGS sur ADNtc présente en moyenne une sensibilité de **0,71 [0,66-0,75]** et une spécificité de **0,94 [0,89-0,96],** avec un intervalle de prédiction à 95 % de 0,26 (Figure 8 et Figure 9). A titre exploratoire, des analyses de sensibilité ont été réalisées mais ne sont pas montrées significatives à la non prise en compte des études à risque élevé de biais ainsi qu'à l'inclusion des cohortes prospectives.

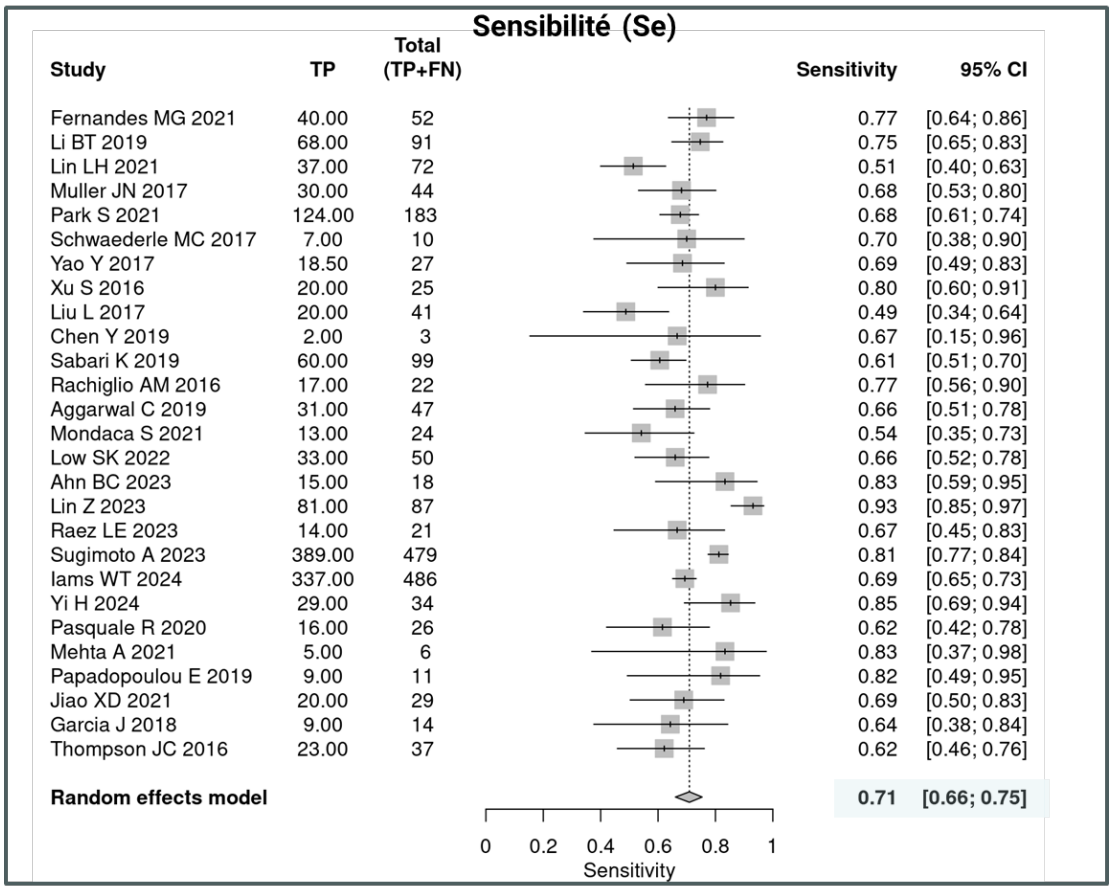

Figure 8. ***Forest plot*** **de toutes les études incluses dans l'analyse pour estimer la sensibilité et la spécificité d'identification des altérations moléculaires par NGS ciblé sur ADNtc (*via* le logiciel *Meta-Disc 2.0*).**

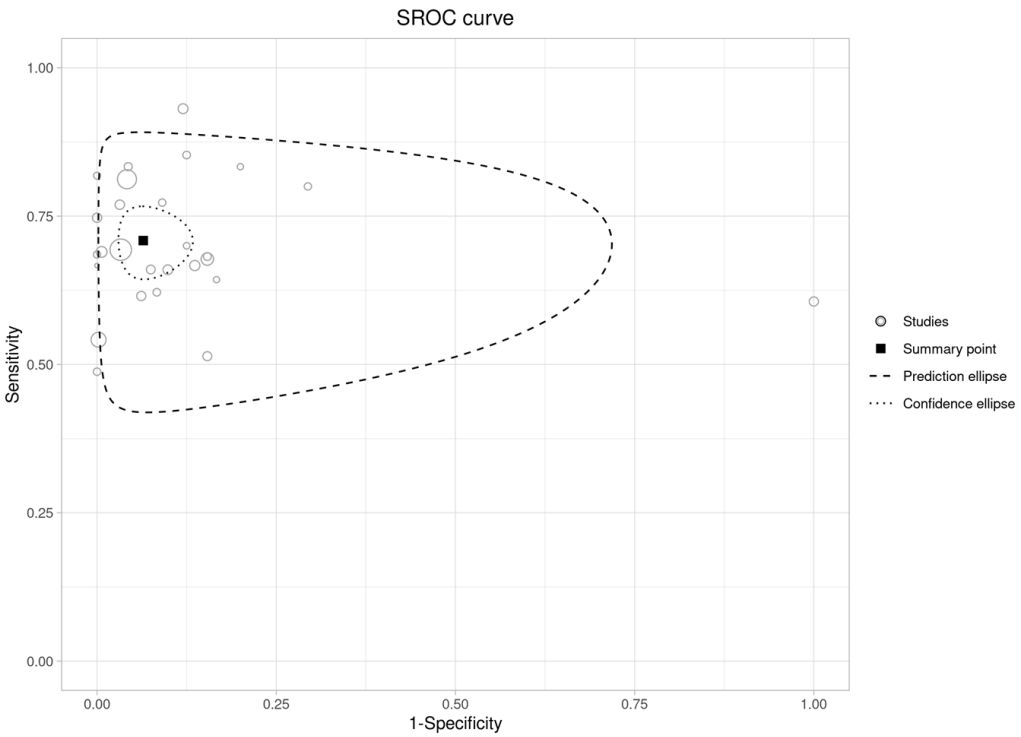

Figure 9. *SROC plot* de la sensibilité et de la spécificité d'identification des altérations moléculaires par le NGS ciblé sur ADNtc (*via* le logiciel *Meta-Disc 2.0*).

> **Cette analyse montre en moyenne que cet acte a :**
> **- une sensibilité de 0,71 [0,66-0,75], c'est-à-dire que 29 % des altérations moléculaires ne seraient pas identifiées (faux-négatifs) ;**
> **- une spécificité de 0,94 [0,89-0,96], c'est-à-dire que 6 % des altérations moléculaires seraient identifiées à tort (faux-positifs ?).**

3.2.5. Modélisation exploratoire des valeurs prédictives positives et négatives (VPP/VPN)

Il a été procédé à une modélisation conservatrice des valeurs prédictives positives et négatives (VPP/VPN) à partir des estimations de la sensibilité et de la spécificité moyenne méta-analysée dans ce rapport et de la prévalence moyenne observée dans les études p = 0,43 (0,3 ; 0,50).

Dans ces conditions, la **VPP** du NGS ciblé sur ADNtc est en moyenne de **0,90 [0,75 à 0,94]**, et sa **VPN** de **0,81 [0,74-0,89]**.

L'acte de NGS ciblé sur ADNtc expose à au moins 10 % d'erreur, le risque d'erreur étant maximal pour exclure la présence d'une altération moléculaire.

> **Le risque de perte de chance pour les patients lié à la réalisation d'un test par NGS ciblé sur ADNtc est en moyenne de 19 % (traitement standard administré au lieu d'une thérapie ciblée en raison d'une altération moléculaire non détectée, d'où un risque iatrogénique possible).**

3.2.6. Opinions recueillies d'un groupe d'experts professionnels

- Certains experts ont considéré que les résultats de la méta-analyse sont représentatifs de leur pratique [35] et un des experts consultés a souligné que ces résultats sont cohérents avec ceux de l'*umbrella review*.
- Les experts ont précisé que les performances diagnostiques du NGS ciblé (sensibilité/spécificité/VPP/VPN) doivent être interprétées avec prudence pour les raisons suivantes :
  - les performances diagnostiques dépendent de l'altération moléculaire ciblée, du panel NGS, du stade de la maladie et des étapes pré-analytiques ;
  - les « faux-positifs » (hors erreur/contamination) ne peuvent pas être associés systématiquement à un risque iatrogénique car ils pourraient être de « vrais-positifs » non détectés en biopsie tissulaire en raison de l'hétérogénéité génétique tumorale ou de l'acquisition d'une résistance. Quant au risque iatrogénique, les experts ont indiqué que ce risque s'applique aux situations de « faux-négatifs » estimées à 19 %. Pour réduire ce risque, il a été conseillé de faire une nouvelle biopsie (liquide ou solide) en cas de négativité (Cotation : désaccord ; médiane : 3).
- Un des experts consultés a souligné que la perte de chance de 19 % doit être interprétée dans un contexte d'absence de résultat contributif sur biopsie tissulaire.
- Un des experts a validé l'hypothèse de modélisation (prévalence de détection des altérations moléculaires entre 30 à 50 %). Un autre expert a indiqué une prévalence supérieure de l'ordre 70 % [36] dans le cadre de sa pratique.
- **En ce qui concerne les indications,** les experts ont précisé que l'utilisation du NGS ciblé sur ADNtc **doit être encadrée** dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un CBNPC [37], de stades avancés et métastatiques (IIIB, IIIC et IV) au diagnostic chez les patients naïfs de traitement pour la recherche des altérations moléculaires et **en situation de progression sous inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)** [38], pour la recherche de mécanismes de résistance (Cotation : accord relatif ; médiane : 7,5) dans les trois indications [39] suivantes (Cotation : accord fort ; médiane : 9) :
  - en cas de situations d'urgences thérapeutiques,
  - lorsque l'analyse tissulaire est non contributive,
  - lorsque l'analyse tissulaire n'est pas réalisable.
- Deux des experts ont souligné l'intérêt de coupler le NGS sur ADNtc et sur biopsie tissulaire en cas de rechute/récidive.
- Un des experts a indiqué qu'il manque l'indication « à la rechute/résistance, afin de potentiellement éviter ou limiter un geste de re-biopsie ».
- **En ce qui concerne les contre-indications** :
  - Trois des experts ont considéré que l'analyse sur ADNtc en cas de progression cérébrale exclusive est une limite et non pas une contre-indication ;
  - Certains experts ont précisé que l'analyse sur ADNtc peut être contre-indiqué :

[35] Un des experts a précisé que la sensibilité de détection des mutations *EGFR* dans le cadre de son activité est de 63 %. Alors qu'un autre expert alerte sur le fait que la majorité des études incluses sont chinoises et la proportion de patients mutés *EGFR* (de l'ordre de 50 %) cette population est supérieure à celle retrouvée chez les patients européens et africains (de l'ordre de 14 %).

[36] L'expert a indiqué que ces altérations moléculaires ne sont pas toutes ciblables.

[37] Un expert a précisé les types histologiques du CBNPC : « non épidermoïde » ou « épidermoïde du non-fumeur ».

[38] Deux experts proposent en cas de rechute/récidive de programmer une biopsie solide en parallèle avec la biopsie liquide.

[39] Un expert a proposé une 4e indication en cas de difficulté d'accès à une plateforme de typage tissulaire.

- après une transfusion, surtout chez les enfants ;
- en cas d'absence de bénéfice clinique attendu à une thérapie ciblée ;
- chez un patient sous traitement et en dehors d'une situation de progression tumorale (en soins courants) ;
- en cas d'absence de consentement du patient, hors urgence thérapeutique chez un patient non communiquant.

– Les experts ont insisté à plusieurs reprises que :
  - le profilage moléculaire sur biopsie tissulaire reste le standard de référence pour la recherche moléculaire et le diagnostic histologique. Le NGS ciblé sur ADNtc ne doit pas remplacer la biopsie tissulaire, il doit constituer une alternative dans les indications mentionnées ci-dessous (Cotation : accord fort ; médiane : 9).
  - la négativité d'un résultat obtenu sur l'ADNtc n'exclut pas la présence d'une anomalie somatique[40]. En l'occurrence, une (re) biopsie tissulaire doit être envisagée systématiquement[41], si possible (Cotation : accord fort ; médiane : 9).

3.2.7. Conclusions

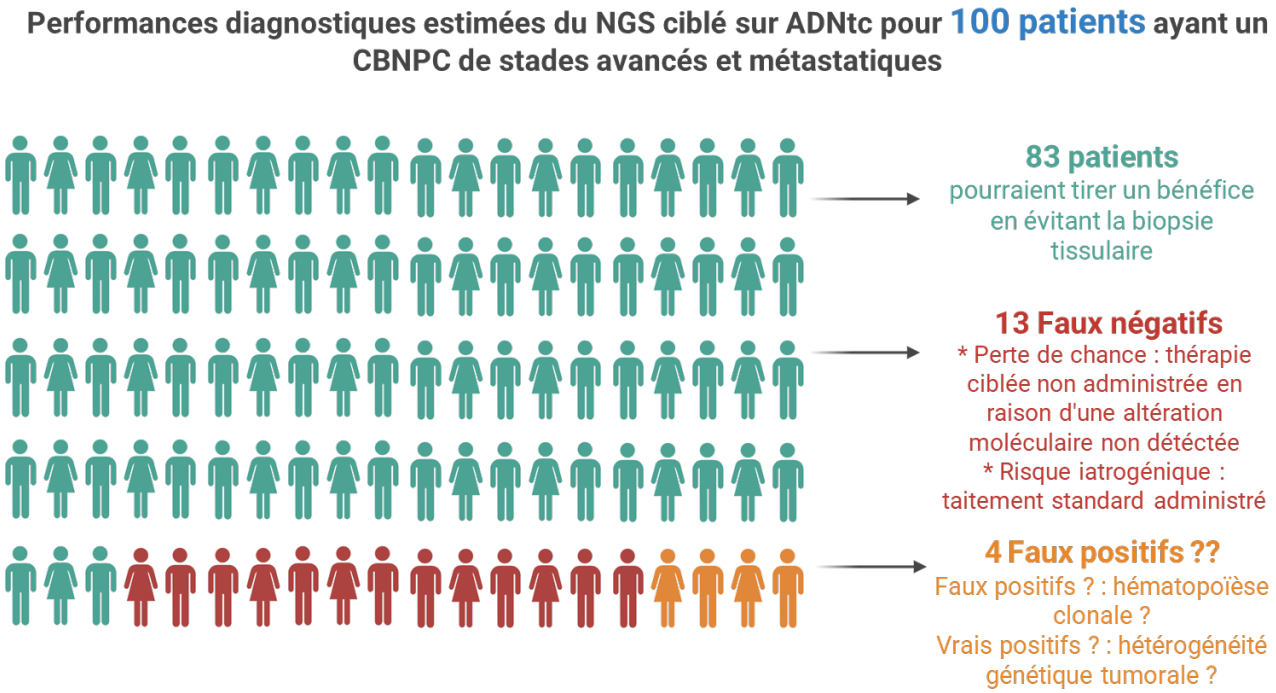

Figure 10. Représentation schématique des performances diagnostiques du NGS ciblé sur ADNtc.

[40] Un expert a précisé que : « c'est valable pour toutes les solutions de NGS qui n'évaluent pas la fraction tumorale circulante (c'est-à-dire la grande majorité à l'heure actuelle) ».

[41] Un expert a proposé une reformulation : « la négativité d'un résultat obtenu sur l'ADNtc n'exclut pas la présence d'une anomalie somatique. En l'occurrence, une (re) biopsie tissulaire doit être envisagée dans la mesure du possible ». Un autre expert a proposé la reformulation suivante : « la négativité d'un résultat obtenu sur l'ADNtc n'exclut pas la présence d'une anomalie somatique. En l'occurrence, une (re) biopsie tissulaire doit être réalisée systématiquement, si possible ».

Les résultats de l'analyse des 27 études primaires **(4 774 patients)** sont associés à **un niveau d'évidence faible à très faible** qui est dû au risque incertain à élevé de biais, ainsi qu'à la différence de l'applicabilité de cet acte de la pratique effective. Une confiance limitée peut de ce fait être accordée à ces résultats **(GRADE)** (37), des études complémentaires sont, par conséquent, nécessaires.

Sous ces réserves et pour la caractérisation des altérations moléculaires par la technique de NGS sur ADNtc chez les patients atteints d'un CBNPC de stades III à IV, **le risque de perte de chance pour les patients lié au NGS ciblé sur ADNtc est en moyenne de 19 % (traitement standard administré au lieu d'une thérapie ciblée en raison d'une altération moléculaire non détectée, d'où risque iatrogénique possible)** (Figure 10)**.** Il est ainsi nécessaire d'encadrer les conditions de réalisation de cet acte.

3.3. Conditions de réalisation

3.3.1. Sélection bibliographique

Les conditions de réalisation ont été définies à partir des recommandations émises dans 7 documents publiés par : le Groupe francophone de cytogénomique oncologique[42] (GFCO) (12) ; l'*European society for medical oncology* (ESMO) (7, 25) ; l'*American society of clinical oncology* (ASCO)/*College of American pathologists* (CAP) (45) ; l'*Association for molecular pathology* (AMP)/CAP avec la participation du *Liquid Biopsy Working Group (LB-WG)* (46) ; l'*International association for study of lung cancer* (IASLC) (28, 29); et l'*International quality network for pathology* (IQN path ASBL) (47).Ces conditions de réalisation ont été également précisées à partir de l'opinion émise par les experts et les parties prenantes professionnelles consultés durant cette évaluation (Annexe 12 et 14).

3.3.2. Conditions préalables de mise en œuvre de l'acte

Selon l'article L6211-1 du code de la santé publique[43], un examen de biologie médicale est un acte médical qui contribue notamment à la décision et à la prise en charge thérapeutiques.

Selon l'article L.6211-2 du Code de la santé publique[44], un examen de biologie médicale se déroule en trois phases :

- **la phase pré-analytique**, comprenant le prélèvement d'un échantillon, le recueil des éléments cliniques pertinents, la préparation, la centrifugation (vitesse et temps), le transport et la conservation de l'échantillon biologique prétraité ;
- **la phase analytique**, correspondant au processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique ;
- **la phase post-analytique**, comprenant la validation, l'interprétation et la communication des résultats au prescripteur et au patient, dans un délai compatible avec l'état de l'art.

[42] Il s'agit de la seule recommandation française identifiée qui explicite les conditions de réalisation du NGS sur ADNtc, elle a été donc retenue bien que sa date de publication soit antérieure à 2019

[43] Article L6211-1 - Code de la santé publique

[44] Article L6211-2 - Code de la santé publique

Prescripteurs

Cet acte peut être prescrit par le médecin clinicien en charge du patient (un oncologue, un pneumologue), ou par un médecin de la RCP[45] (Réunion de concertation pluridisciplinaire) qui évalue l'éligibilité du patient à l'examen (12, 33).

Feuille de prescription

Le GFCO recommande l'utilisation d'une feuille de prescription dédiée pour préciser le contexte, notamment :

- l'indication de l'analyse validée ;
- l'identification du préleveur [46] ;
- les informations concernant le cancer : type histologique, stade du cancer, présence connue d'une mutation somatique, le statut tabagique[46] ;
- les informations concernant le patient : naïf de traitement, traitement en cours (chimiothérapie en cours (si « oui » : date de la dernière cure administré), traitement par ITK en cours, statut métastatique, contexte de progression lente, etc.) (12, 33).

Le GFCO précise également : « il est important d'exiger, sur la feuille de prescription, l'heure exacte du prélèvement. Le laboratoire y indiquera l'heure de réception et l'heure de centrifugation[47] » (12).

Principales mises en garde :

- la prescription d'un test de NGS sur ADNtc peut être réalisée soit au moment du diagnostic du CBNPC de stades avancés ou métastatiques, soit à distance du diagnostic en cas de progression du cancer après thérapie(s) ciblée(s). Toutefois, **le moment du prélèvement sanguin destiné à l'analyse de l'ADNtc doit être « soigneusement choisi en fonction de la question clinique »[48]**, car différents facteurs pourraient impacter la libération de l'ADNtc (par exemple, les traitements reçus, les processus inflammatoires concomitants, les interventions chirurgicales). Les prélèvements sanguins doivent être évités pendant le traitement actif des tumeurs qui répondent ou non au traitement, afin de minimiser les résultats faux-négatifs [ESMO] (25) ;
- la négativité d'un résultat obtenu sur l'ADNtc n'exclut pas la présence d'une anomalie somatique à cause du taux relativement élevé de faux-négatifs. En l'occurrence, une (re) biopsie tissulaire doit être envisagée systématiquement *« reflex tissue testing »,* si possible [GFCO ; ESMO ; IASCL] (12, 24-26, 28) ;
- l'approche par séquençage direct selon Sanger est à proscrire[49] [GFCO] (12) ;
- dans les situations de progression cérébrale exclusive, l'analyse sur ADNtc sur plasma peut être mise en défaut du fait de la barrière hémato-encéphalique[50] [GFCO, ESMO] (7, 12) ;
- les prélèvements doivent être évités sur tubulure et après une transfusion sanguine [46].

---

[45] La RCP est une réunion collégiale entre médecins de différentes spécialités complémentaires (oncologues, radiologues, anatomocyto-pathologistes et parfois biologistes, etc.). Conformément à l'article D6124-131 du Code de la santé publique « le projet thérapeutique envisagé pour chaque patient atteint de cancer pris en charge ainsi que les changements significatifs d'orientation thérapeutique sont enregistrés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

[46] Avis d'expert.

[47] « Uniquement en cas d'utilisation de tubes EDTA. Si des tubes avec conservateurs sont utilisés, la date du prélèvement suffit et il n'est pas nécessaire de tracer l'heure de réception et l'heure de centrifugation non plus » [Avis d'expert].

[48] « Eviter de réaliser une biopsie liquide à visée théragnostique au moment de l'instauration ou de la poursuite d'un traitement systémique excepté les situations de rechutes sous traitement » [Avis d'expert].

[49]« Pour des impératifs de sensibilité analytique, ces analyses doivent être limitées au NGS à base d'UMI – unique *molecular* identifiers (voire à une approche par ddPCR en deuxième intention » [Avis expert].

[50] Le GFCO Les experts consultés ont indiqué que cette analyse peut être optimisée par un prélèvement et une analyse du liquide cérébro-spinal.

3.3.3. Phase pré-analytique

Intervenants

La phase pré-analytique du test est assurée par un préleveur, un biologiste médical ou un médecin ACP dans un laboratoire accrédité ou en démarche d'accréditation par le COFRAC. C'est une étape clé dans la réalisation du test moléculaire car la qualité de sa mise en œuvre influe significativement sur la capacité d'extraction de l'ADNtc et sur la qualité des résultats (12, 45). Toutes les étapes de la phase pré-analytique doivent d'être maitrisées, afin de limiter la dégradation de l'ADN libre circulant (*cfDNA – cell free DNA*) et la contamination du plasma par l'ADN libéré par les leucocytes (12, 45).

3.3.3.1. Prélèvement et préparation de l'échantillon

Les différentes étapes du prélèvement et de la préparation de l'échantillon sont présentées dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8. Les étapes du prélèvement sanguin et de la préparation de l'échantillon d'ADNtc.

	Descriptif	Commentaires	Références
Type d'échantillon	Il est recommandé d'utiliser le **plasma** et non le sérum pour réaliser les analyses sur ADN libre circulant	Le sérum contient une concentration d'ADN libre circulant (ADN non tumoral + ADNtc) plus élevée par rapport au plasma, il est, par conséquent, plus dilué, probablement liée à la lyse des leucocytes pendant la coagulation	GFCO; ASCO/CAP; IASLC (12, 28, 29, 45)
Tube de prélèvement	Le prélèvement veineux est effectué : ► dans des tubes spéciaux[51] permettant la stabilisation de l'échantillon (tube *cell-free DNA BCT* qui ont le marquage CE-IVD → Les tubes spéciaux sont recommandés en cas de transfert de l'échantillon [IASCL]	⏲ **Les tubes spéciaux Streck BCT**[52] peuvent être acheminés sans nécessiter de centrifugation immédiate [GFCO]. Les prélèvements peuvent être conservés ≥ 48 heures [ASCO/CAP] jusqu'à 7 jours en fonction du fabricant à température ambiante [IASCL]. Les experts consultés préconisent de suivre les recommandations du fabricant. Selon leur pratique, le délai peut varier de 3 à 7 jours maximum ⚠ Les experts consultés précisent que « quel que soit le type de tube collecteur, ils ne doivent en aucun cas être agités ni transportés par pneumatique, au risque de lyser les leucocytes » 🌡 La conservation des tubes en attente de centrifugation se fait à température ambiante [GFCO, ESMO]. Il n'est pas nécessaire de conserver les échantillons à 4°C [GFCO ; IQN path ABSL]. Il est conseillé de suivre les recommandations de chaque fabricant [ESMO] ⚠ Les tubes secs (bouche rouge ou jaune) et les tubes contenant de l'héparine (bouche vert) sont à proscrire [GFCO]	GFCO; ESMO; ASCO/CAP/LB-WG; IASLC; IQN path ABSL (7, 12, 28, 29, 45-47)
Volume du plasma	Il est recommandé de prélever deux tubes de 5ml ou un tube de 10 ml, afin de recueillir au moins 4 ml de plasma [GFCO]	📖 65% [404/621 Publi.] des auteurs des études ont rapporté avoir prélevés entre 4 et 10 ml du sang périphérique [AMP/CAP/LB-WG]	GFCO; AMP/CAP/LB-WG; IASLC; IQN path ABSL

[51] Tubes spéciaux contiennent un agent fixateur ayant la propriété de stabiliser les cellules nuclées empêchant leur dégradation et la libération subséquente de l'ADN [IASCL].

[52] Tubes *Streck BCT :* garantit une stabilité jusqu'à 14 jours si les tubes ont été bien conservés [ESMO].

	Descriptif	Commentaires	Références
	L'IASLC recommande de prélever 2 tubes de 10 ml chacun. Toutefois, il n'existe pas de volume standardisé [IASLC] L'IQN path recommande de prélever entre 6 et 10 ml du sang périphérique. [IQN path ABSL]	🕮 54% [290/538 Publi.] des auteurs des études ont extrait entre 1 à 2 ml de plasma et 33% [176/538 Publi.] entre 2 et 4 ml [AMP/CAP/LB-WG] ⚠ Certains experts préconisent de suivre les recommandations du fabricant. Le volume du sang périphérique à prélever diffère selon leur pratique et peut varier d'au moins de 2 ml (en situation métastatique) à deux 2 tubes de 10 ml chacun	(12, 28, 29, 46, 47)
Centrifugation	Les tubes de sang sont centrifugés deux fois [GFCO, ESMO, IASCL, IQN path ABSL] : une première fois à vitesse lente (1200 à 1600 g) pendant 10 minutes, une seconde à vitesse rapide (3000 à 16000 g) [GFCO] → La première centrifugation est recommandée dans le tube d'échantillonnage et la deuxième dans un nouveau tube après transfère du plasma [IASLC]	► La centrifugation permet de récupérer un plasma purifié des éléments figurés du sang 🌡 **Température de conservation** : le plasma peut être conservé à court terme (un mois maximum) à - 20°C. Pour une conservation à plus long terme, une température de - 80°C est recommandée[53] [GFCO ; ESMO ; IQN path ABSL] ⚠ Plusieurs cycles de congélation/décongélation peuvent entraîner une dégradation des acides nucléiques et une diminution de la capacité à détecter l'ADNtc [ESMO ; ASCO/CAP ; IQN path ABSL] ⚠ Quel que soit le tube de prélèvement, il ne doit pas être agité ou transporté par pneumatique afin d'éviter la lyse des leucocytes [46] 🕮 49% [232/472 Publi.] des auteurs des études ont rapporté une centrifugation à deux reprises, une 1e à vitesse lente et une 2e à vitesse rapide > 14 000 g [AMP/CAP/LB-WG]	GFCO; ESMO; AMP/CAP/LB-WG; IASLC; IQN path (7, 12, 25, 28, 29, 46, 47)

ASCO: *American society of clinical oncology*; AMP: *Association for molecular pathology* ; CAP : *College of American pathologists* ; ESMO : *European society for medical oncology* ; GFCO : Groupe francophone de cytogénomique oncologique ; LB WG : *Liquid Biopsy Working Group*.

3.3.3.2. Extraction/isolement de l'ADN

La qualité de l'extraction influe sur la concentration de l'ADN dans l'échantillon et sa pureté.

Le GFCO recommande l'utilisation des kits commerciaux pour l'extraction de l'ADN circulant. Il préconise un volume minimal[54] de 2 ml plasma[55] (12). Les procédures d'extractions automatiques sont préférées aux procédures d'extractions manuelles [IASLC], toutefois le choix de la procédure d'extraction doit se faire en fonction de l'organisation interne du laboratoire (28).

[53] Un des experts consultés précise : « un délai le plus court possible pour les passer de -20°C à -80°C est à préférer ».

[54] Un des experts consultés précise de ne pas avoir un volume minimal dans sa pratique.

[55] GFCO : « Plus le volume de plasma utilisé est important, plus la quantité d'ADNtc extraite sera élevée. Selon les recommandations des fabricants, des volumes plus petits ou plus grands sont toutefois possibles […] Il est conseillé de bien évaluer la quantité initiale d'ADN par une technique appropriée (de préférence PCR digitale ou qPCR [quantitative]. Il s'agit davantage d'une information interne pour le contrôle qualité de l'extraction. Cette donnée ne présente pas d'intérêt dans le compte rendu ».

Pour un rendement maximal, il est recommandé d'utiliser une méthode validée en interne au laboratoire, ou adaptée à l'extraction sélective de petits fragments d'ADNcf (<166 pb) [ESMO, IASCL] (7, 29).

Selon les données de la littérature, 56 % [688/1228 Publi.] des auteurs des études ont rapporté l'utilisation « *spin column-based* » comme méthode d'extraction [AMP/CAP/LB-WG] (46).

3.3.3.3. Qualification de l'échantillon

Les experts consultés ont préconisé de quantifier la quantité d'acides nucléiques [56] (par des méthodes de haute sensibilité : méthode fluorimétrique – *Qubit* ou *Quantus*). Un expert a jugé intéressant d'estimer la contamination de l'échantillon par *TapeStation* / *Bioanalyzer systems*.

3.3.4. Phase analytique

Intervenants

Le biologiste médical ou le médecin ACP est responsable de la technique d'analyse et de la validation des résultats (intervention possible d'un bio-informaticien, ingénieurs, technicien) dans un laboratoire accrédité ou en démarche d'accréditation par le COFRAC.

La phase analytique[57] se déroule en plusieurs étapes de la préparation de la librairie d'ADN et l'amplification clonale à la génération des résultats (Figure 11). La préparation des librairies est essentielle pour la précision et la capacité de détection des fusions, et des insertions/délétions. Chaque laboratoire devrait valider et vérifier la méthode pour déterminer la limite inférieure de détection (29).

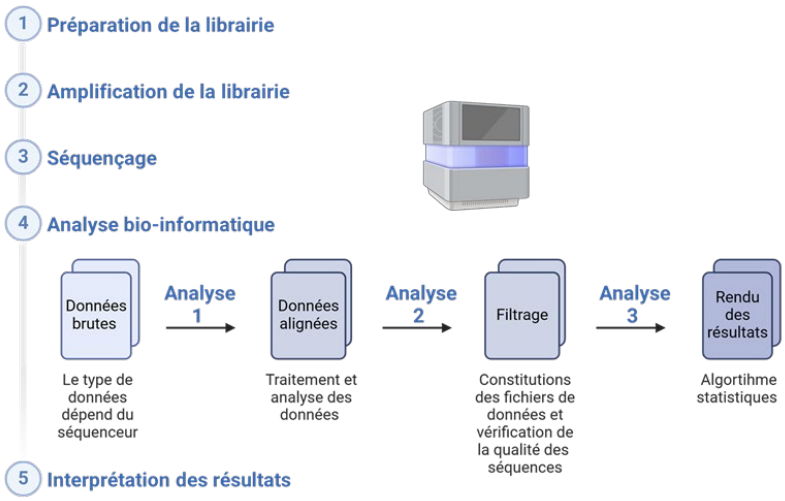

Figure 11. Chronologie du séquençage haut débit.

Il est très important que les laboratoires vérifient leur reproductibilité, leur répétabilité, leur robustesse, leur précision, la justesse et l'exactitude ; seules les méthodes validées peuvent être utilisées par les laboratoires[58].

[56] Avis d'expert : « 20ng d'ADN en *input* pour le NGS évalué en méthode fluorimétrique (*Qubit*) »

[57] Avis d'expert : « Les approches NGS à base d'UMI sont à préconisées dans ce contexte »

[58] Conformément à la loi en vigueur, tous les laboratoires de biologie médicale doivent être accrédités avant le 1er novembre 2021 par le Comité français d'accréditation (COFRAC) dans le cadre de la réforme de la biologie médicale.

3.3.5. Phase post-analytique

Intervenants

Le biologiste médical ou le médecin ACP responsable de l'analyse effectue l'interprétation et la validation des résultats qu'il consigne dans le compte-rendu (CR) dans un laboratoire accrédité ou en démarche d'accréditation par le COFRAC.

Par ailleurs, il est recommandé que la personne responsable de produire le CR discute, si nécessaire, avec le médecin prescripteur avant de générer son rapport (en cas de manque de renseignements cliniques et/ou ceux relatifs au prélèvement, d'échec technique, de suspicion de problème d'identitovigilance et de difficulté d'interopération (suspicion d'artefact de séquençage, variant pathogène dont l'impact thérapeutique est difficile à évaluer, …)). Cet échange permettra un éclairage sur certains détails qui doivent être analysés ou clarifiés dans le compte-rendu (33). La RCP peut-être un lieu de discussion et d'aide d'interprétation des résultats [GFCO] (12).

Délai de rendu des résultats

Le GFCO précise : : « qu'il est important de mettre en place un processus d'analyse qui dure le moins de temps possible **(cible à 7 jours)** pour une prise en charge efficace du patient » (12). Les experts consultés considèrent un délai de rendu des résultats de 9 à 10 jours est raisonnable.

Compte-rendu

Le compte-rendu de génétique moléculaire doit comporter les éléments suivants :

- **des renseignements administratifs** :
  - identification du patient, nom du médecin prescripteur, nom du laboratoire[59], date et heure du prélèvement [IASLC] (28) ;
- **des renseignements sur le prélèvement** :
  - type de l'échantillon (plasma) et type du tube de prélèvement (tube spécifique) [GFCO ; AMP/CAP/LB WG ; IASLC] (12, 28, 29, 46) ;
  - date et heure du prélèvement [GFCO] (12, 33) ;
  - date et heure de réception au laboratoire [GFCO, ESMO] (12, 25, 33) ;
  - qualité de l'échantillon : concentration total d'ADNcf, quantité d'ADN extrait [60] et analysée, fraction tumorale de l'ADNtc, fraction allélique[61] [GFCO ; ESMO ; AMP/CAP/LB WG] (7, 12, 25, 33, 46).
- **des renseignements techniques** :
  - centrifugation et durée de conservation [AMP/CAP/LB WG] (46) ;
  - méthode de préparation de la librairie [AMP/CAP/LB WG] (33, 46) ;
  - type et kit d'extraction [GFCO ; AMP/CAP/LB WG**Erreur ! Signet non défini.**] (12, 33, 46) ;
  - métriques de qualité minimale : minimum ou moyenne de profondeur du séquenceur [ESMO ; AMP/CAP/LB WG] (7, 33, 46). La couverture moléculaire moyenne (en tenant compte des UMI) doit être privilégiée par rapport à la couverture de séquençage (en reads)[62] ;
  - précisions bioinformatiques [AMP/CAP/LB WG] (33, 46) ;

[59] Malapelle *et al.* préconisent d'inclure dans le rapport un lien vers le laboratoire contenant des précisions sur le statut d'accréditation du laboratoire ; le contrôle de la qualité interne et externe et le mode de calibration interne et externe de mesure d'ADN circulant.

[60] Optionnel pour le GFCO mais obligatoire pour l'AMP/CAP/LB WG.

[61] Optionnel pour l'ESMO.

[62] Avis d'expert

- incertitudes de l'essai[63] comme la présence d'une source potentielle de contamination [ESMO ; IASLC] (28, 29, 33) ;
- limites de l'essai : **limite de détection - LoD** (*Lower limit of detection*), sensibilité et spécificité technique et analytique, reproductibilité, répétabilité [GFCO ; ESMO ; AMP/CAP/LB WG] (7, 12, 25, 33, 46).

– **les résultats et leur interprétation** :
  - informations concernant le gène, la couverture des exons et les régions couvertes [GFCO] (12, 33), la fréquence moléculaire des variants pathogènes (en %) [64] ;
  - présence ou absence d'une altération actionnable ou de résistance[65] et les altérations potentielles. Les altérations moléculaires doivent être rapportées selon la nomenclature du *Human Genome Variation Society* (HGVS), afin de standardiser la description moléculaire [GFCO ; ESMO ; AMP/CAP/LB WG ; IASLC] (7, 12, 28, 29, 33, 46) ;
  - signification clinique des altérations moléculaires identifiées accompagnée des échelles de classification des altérations moléculaires (par exemple ESCAT[66] ; OncoKB[67]) et les traitements potentiels, le cas échéant [AMP/CAP/LB WG; IASLC ; ESMO] (7, 28, 33, 46) ;
  - en cas d'absence d'altération moléculaire : il est recommandé d'utiliser des termes précis comme « absence de détection » ou « non détecté » au lieu de « négative » ou « *wild type* » [ESMO ; ASCO/CAP ; AMP/CAP/LB WG] (25, 45, 46). Il est également essentiel de mentionner que : « la négativité d'un résultat obtenu sur l'ADNtc n'exclut pas la présence d'une anomalie somatique, risque de faux-négatifs ».

3.3.6. Assurance qualité

L'objectif de cette démarche est de garantir la fiabilité de cet examen réalisé et la qualité de la prestation médicale offerte par un laboratoire. En effet, le résultat d'un test de génétique somatique constitue une information décisive pour le choix thérapeutique des patients. Il est donc indispensable de s'assurer de la qualité de ce test, afin d'éviter au maximum les résultats faux-positifs ou faux-négatifs qui pourraient générer une perte de chance pour les patients ou les exposer inutilement à des effets secondaires.

Pour réaliser cet acte, les laboratoires doivent être accrédités ou engagés dans une démarche d'accréditation par le COFRAC [68] selon les critères de la norme ISO 15189 (sur une ligne de portée de génétique somatique, le cas échéant) correspondant à la norme de qualité internationale de référence.

---

[63] Optionnel pour l'ESMO

[64] Avis expert : « la notion de fréquence moléculaire des variants pathogènes rapportés (en %) est importante car elle permet de reconstituer une cinétique d'évolution des variants si d'autres biopsies liquides sont effectuées par la suite.

[65] Le GFCO précise que : « l'interprétation du résultat doit se faire en fonction de la validation réalisée par le laboratoire (seuil de sensibilité, spécificité, reproductibilité et répétabilité). Elle pourra s'appuyer sur les éléments cliniques décrits dans la prescription en cas de progression sous ITK ».

[66] La classification de l'ESCAT (pour *ESMO scale for clinical actionability of molecular target*) 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 cociblages (combinaisons potentielles de thérapies) ; VI) manque de preuves d'actionnabilité.

[67] La classification OncoKB du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC, Etats-Unis) fait état de quatre types de classifications distinctes des variants somatiques : une classification thérapeutique ; une classification selon les informations reconnues par la *Food and Drug Administration* (FDA) ; une classification diagnostique (pour les hémopathies malignes uniquement) ; une classification pronostique (pour les hémopathies malignes uniquement) https://www.oncokb.org/actionable-genes#cancerType=GIST&sections=Tx.

[68] Comité français d'accréditation. Exigences pour l'accréditation selon les normes NF EN ISO 15189. SH REF 02 - Révision 08. Paris : COFRAC ; 2022.

3.4. Impact organisationnel

- La majorité des experts[69] consultés considèrent que la diffusion du NGS sur ADNtc en France aurait un impact sur les capacités et les compétences des différents acteurs impliqués :
  - **au niveau des prescripteurs** : deux experts ont insisté sur l'importance de disposer des modalités de contrôle de la prescription du NGS sur ADNtc, afin d'éviter des « prescriptions abusives dans le seul but d'avoir des délais plus courts que l'analyse tissulaire en dehors de situations d'urgences ». Il a été proposé de définir en amont les situations d'urgences motivant la réalisation de la biopsie liquide ainsi qu'un recours à des RCP de manière à encadrer la prescription de cet acte.
  - **au niveau des laboratoires** : la diffusion de cet acte imposera aux laboratoires accrédités :
    - d'adapter les locaux « respectant la marche en avant, afin de réduire le risque de contamination par retour de produits de PCR[70] » ;
    - d'assurer « une traçabilité des étapes déterminantes de la phase pré-analytiques[71] » pour « détecter les non-conformités et d'éviter la réalisation d'un NGS sur un prélèvement défectueux » ;
    - « d'adapter les capacités de séquençage, de ressources informatiques et de stockage des acides nucléiques extraits à - 80°C » ;
    - de disposer des programmes de formation du personnel concerné.
- **En ce qui concerne l'impact sur l'accessibilité aux soins**, certains experts jugent que la diffusion de la pratique du NGS sur ADNtc permettra un meilleur accès pour l'ensemble des patients, alors que d'autres alertent sur les conséquences possibles de la diffusion de cet acte chez les patients en fonction de leur localisation géographique (départements d'outre-mer et territoires d'outre-mer, zones rurales ou éloignées des grands centres hospitaliers). Un des experts précise que ces patients « risquent d'être pénalisés au niveau des délais d'acheminement et des conditions de transports des tubes de sang, avec pour conséquence une moins bonne qualité d'ADN circulant et une faible fraction d'ADN amplifiable ».

[69] Sept sur huit experts.

[70] « L'utilisation de blancs d'extraction ± de PCR devra être préconisée ».

[71] "Les étapes déterminantes de la phase pré-analytique : date et heure du prélèvement, type de tube, condition de transport, date et heure de centrifugation, stockage du plasma).

4. Synthèse des points de vue des parties prenantes sollicitées

Pour rappel (voir Chapitre 2.5), huit des treize organismes professionnels et associations de patients/usagers[72] sollicités ont répondu en retournant le formulaire rempli ; leurs points de vue sont reproduits *in extenso* en Annexe 14. Ne seront listées ici que les principales remarques émises par les structures sollicitées.

Il est à noter que la SFMPP et l'Association de l'air saluent le travail important d'analyse et de synthèse réalisé dans le cadre de cette évaluation. Le CNPBM indique que « le document est très complet et les conclusions sont cohérentes au stade des connaissances actuelles ». L'Association de l'air souligne que le rapport est objectif, bien structuré et partage parfaitement les réserves qui y sont émises et les précautions à prendre pour l'analyse et l'exploitation des résultats.

Parmi les 8 formulaires retournés à la HAS :

- trois organismes professionnels et associations de patients/usagers sont en accord avec les conclusions provisoires du rapport : le CNP de pneumologie, la ligue contre le cancer, et l'association De l'air ;
- quatre organismes professionnels et association de patients/usagers sont en accord avec les conclusions provisoires du rapport sous réserve des commentaires signalés : le CNPath, le CNPBM, et le GFCO et l'association Patients en réseaux ;
- un organisme professionnel est en désaccord avec les conclusions provisoires du rapport : SFMPP.

Concernant les performances diagnostiques

Dans son rapport provisoire, la méta-analyse et modélisation réalisées par la HAS associaient le NGS ciblé sur ADNtc d'un panel de gènes à des performances diagnostiques acceptables (sensibilité = 0,71 [0,66-0,75], spécificité = 0,94 [0,89-0,96], VPP = 0,90 [0,75 à 0,94], VPN = 0,81 [0,74-0,89]). Le risque de perte de chance pour les patients lié au NGS ciblé sur ADNtc est en moyenne de 19 % (un traitement standard administré au lieu d'une thérapie ciblée en raison d'une altération moléculaire non détectée, peut entraîner un risque iatrogénique) [sous réserves de données de faible à très faibles niveau d'évidence].

- Le GFCO considère que la sensibilité limitée à 70% est acceptable uniquement en cas de diagnostic des patients naïfs de traitements. Il ajoute qu'en cas de progression, le NGS sur ADNtc est capable de détecter une hétérogénéité dans la résistance au traitement en supériorité à la biopsie tissulaire. Par ailleurs, le GFCO souligne la problématique liée à la sensibilité des techniques utilisées actuellement en France pour la détection des fusions ;
- Le CNPBM indique que : « l'analyse des gènes de fusions nécessite un séquençage de l'ADN complet soit de l'ARN. Il faudra certainement analyser l'ADN et l'ARN afin de garantir un résultat exhaustif exact » ;
- SFMPP s'interroge sur le choix du test de référence (NGS sur biopsie tissulaire).

[72] Les parties prenantes qui n'ont pas pu répondre à notre sollicitation :

- le conseil national professionnel de chirurgie thoracique et cardiovasculaire : évaluation hors de son champ d'expertise ;
- l'association ALK+ France cancer poumon : faute de personne compétente et disponible.

Concernant la population cible

Dans son rapport provisoire, la HAS proposait l'utilisation du NGS ciblé d'un panel de gènes sur ADNtc chez les patients atteints de CBNPC aux stades avancés et métastatiques (IIIB, IIIC et IV).

- La SFMPP s'interroge sur l'utilisation de l'acte chez les patients ayant un CBNPC, au sens large du terme, dans la précision du sous-type histologique et du statut tabagique. La société savante insiste pour tester les patients non-fumeurs. Elle ajoute que : « […] l'âge jeune d'un patient doit inciter à élargir les panels, de même que pour les patients avec une lourde anamnèse familiale. Ce sont d'ailleurs souvent les mêmes patients. » ;
- L'association Patients en réseau confirme l'importance de l'accès à venir des biopsies liquides dans les cancers du poumon de stade III et IV.

Comme indiqué dans la première évaluation de la HAS consacrée au NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire, vu 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 les indications

Dans son rapport provisoire, la HAS proposait l'utilisation du NGS ciblé d'un panel de gènes sur ADNtc dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de CBNPC aux stades avancés et métastatiques (au diagnostic et en cas de progression sous ITK) : (1) en cas de situations d'urgences thérapeutiques ; (2) lorsque l'analyse tissulaire est non contributive et (3) lorsque l'analyse tissulaire n'est pas réalisable.

- Le CNPath, l'association de l'air et la Ligue contre le cancer estiment que ces indications sont claires et tout à fait adaptées.
- Le CNP de pneumologie estime que l'intégration systématique du NGS ciblé sur ADNtc au bilan diagnostique des patients atteints d'un cancer du poumon permettrait d'optimiser la caractérisation moléculaire et de façon significative la proportion de patients débutant un traitement approprié.
- Le GFCO considère que l'utilisation du NGS sur ADNtc en deuxième intention en cas de diagnostic initiale est acceptable. Cependant, en cas de progression, cette structure estime que le NGS sur ADNtc doit être positionné en première intention au vu de sa capacité à détecter une hétérogénéité dans la résistance au traitement en supériorité à la biopsie tissulaire.
- La SFMPP estime que les trois indications susmentionnées du NGS sur ADNtc sont « trop restrictives ». La société savante précise que « la biopsie liquide doit être défendue pour sa capacité d'informer au-delà de la biopsie tissulaire et pour l'accélération qu'elle permet de la mise en place du traitement ». Elle rappelle que « la réduction du temps de la suspicion à l'initiation d'un traitement systémique est une exigence non seulement de l'INCa mais aussi du patient ».
- L'association Patients en réseau indique, par ailleurs, qu'en complément des indications proposées, une quatrième indication pourrait être « lorsque le patient refuse la biopsie tissulaire (une fibroscopie ou une biopsie de métastase dans l'os, le foie, etc… peut être traumatisante et certains patients ne sont pas prêts à revivre cette expérience. La biopsie liquide dans ces situations sera une alternative très positive pour caractériser la maladie et offrir de meilleurs chances au patient.).

Concernant le panel de gènes

Dans son rapport provisoire, la HAS a précisé que cette évaluation n'a pas pour but de déterminer le panel de gènes. Il s'agit du même panel de gènes (EGFR, BRAF, KRAS, RET, ALK et ROS1). déterminé dans la première évaluation de la HAS consacrée au NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire. Pour rappel, il a été également défini à partir de l'opinion émise par les parties prenantes professionnelles consultées durant cette précédente évaluation.

- Le CNPBM indique que : « l'analyse des gènes de fusions nécessite un séquençage de l'ADN complet soit de l'ARN. Il faudra certainement analyser l'ADN et l'ARN afin de garantir un résultat exhaustif exact ».
- Le CNPath considère que le panel proposé par la HAS est pertinent.
- Le GFCO précise que la détection des fusions en ADN circulant est peu sensible et très limitée à ce jour dans les techniques couramment disponibles en France. Il propose d'indiquer dans le rapport que cette « analyse est obligatoire pour l'analyse de l'ADN circulant dans le cadre du CBNPC ». En outre, cette structure estime que le panel proposé par la HAS est pertinent dans le cadre du diagnostic initial mais non pas en cas de progression. Après traitement, le GFCO estime qu'un panel plus large serait plus pertinent pour tenir compte des résistances.
- La SFMPP s'interroge sur la prise en considération uniquement des gènes classés en tier I (ESCAT). La société savante estime que les gènes classés de tier II (ESCAT) peuvent « donner une direction aux décisions thérapeutiques ». Elle insiste sur l'élargissement du panel de gènes afin d'éviter toute perte de chance. ;
- L'association Patients en réseaux indique que d'autres mutations ou fusions sont susceptibles de mériter de rejoindre ce panel : par exemple MET (actuellement accès compassionnel pour un médicament. Mutation somatique ou mutation de résistance à EGFR), HER2, etc. Il paraitrait utile d'envisager en enrichissement du panel de façon dynamique pour faciliter l'accès aux innovations de thérapies ciblées à venir. Par ailleurs, il lui paraît important de pouvoir ouvrir ce panel à des patients qui :
  - n'ont pas eu de NGS en première ligne et qui ont été traités par chimio/immunothérapie et sont actuellement en échappement en thérapeutique et qui répondent aux critères décrit dans ce rapport.
  - ont eu de NGS initial, sans mutation détectée, ont reçu une chimio/immunothérapie en 1e ligne, puis échappent et répondent aux critères décrit dans ce rapport.

Compte tenu de la remarque de la SFMPP et de l'association Patients en réseau, un paragraphe sur les perspectives a été ajouté dans le chapitre 6. Il convient de rappeler que la composition du panel de gènes par la technique NGS ciblé est définie selon les principes d'évaluation des NGS en génétique somatique des cancers. Cette composition est sujette à une évolution en fonction de l'identification de nouvelles données probantes et/ou de nouveaux avis de la Commission de la transparence de la HAS et/ou à défaut de décisions d'octroi d'accès compassionnel par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, le cas échéant, selon le processus d'actualisation du panel de gènes.

Concernant les conditions de réalisation

Dans son rapport provisoire, la HAS a indiqué que la mise en œuvre du NGS ciblé sur ADNtc dans ces indications nécessite d'appliquer les conditions de réalisation définies en accord avec les

professionnels, ce qui sous-tend notamment les étapes pré-analytiques, analytiques et post-analytiques dans un laboratoire accrédité par le COFRAC (sur une ligne de portée de génétique somatique, le cas échéant).

- Le CNPath rappelle que l'accréditation n'est pas obligatoire dans les structures de pathologie. En outre, il précise que les conditions de réalisation des audits du COFRAC sont incompatibles avec l'accréditation des structures en ayant fait la demande, par manque de ressources humaines d'auditeurs. Il estime, par conséquent, que l'accréditation ne doit pas faire partie des exigences et suggère de préciser au minimum un engagement dans la démarche d'accréditation pour ne pas pénaliser les structures ayant déposé une demande d'évaluation ne pouvant être honorée par le COFRAC.
- Toutefois, le CNPBM insiste pour que le NGS sur ADNtc reste un acte de biologie médicale et que l'échantillon reste sous la responsabilité du biologiste médical responsable et non d'un anatomopathologiste. Il rappelle que les biologistes médicaux ont une habilitation leur permettant d'effectuer et d'analyser des échantillons sanguins (articles R6213-11 et R6213-12).
- Le CNPBM indique que l'heure de prélèvement, de réception et de centrifugation doivent être tracées (selon la norme 15189).
- Le GFCO insiste sur la nécessité de respecter les conditions pré-analytiques. En outre, il recommande pour le prélèvement l'utilisation des tubes ayant des stabilisants spécifiques pour l'ADN libre circulant, et pour l'extraction l'utilisation d'une technique adaptée et validée pour l'extraction de l'ADN libre circulant.
- La ligue contre le cancer précise que les structures effectrices du NGS sur ADNtc devraient répondre à « un cahier des charges strictes afin de garantir la fiabilité des tests ».

Compte tenu de la remarque du CNPath, il a été précisé dans les conditions de réalisation du NGS ciblé sur ADNtc que le laboratoire doit avoir une accréditation COFRAC ou engagé dans une démarche d'accréditation.

Concernant l'impact organisationnel

Dans son rapport provisoire, les experts consultés considèrent que la diffusion du NGS sur ADNtc en France aurait un impact sur les capacités et les compétences des différents acteurs impliqués au niveau des prescripteurs et des laboratoires.

La ligue contre le cancer précise que les enjeux organisationnels sont bien décrits dans le rapport. Cette association propose des études « en vie réelle » et une potentielle inscription de cet acte afin d'ajuster les indications au profit des patients avec une collecte de données en qualité de vue avec l'utilisation de PROMs (*Patient-Reported Outcomes Measures*).

L'association Patients en réseau estime que la discussion de prescription de la biopsie tissulaire ou liquide devrait être idéalement discutée dans une RCP moléculaire en tenant compte de la situation du patient. Par ailleurs, cette association précise qu'au niveau des communautés de patients et de leurs proches aidants : la création d'outil pédagogique pour faciliter la compréhension et l'importance de ces actes de caractérisation dans la prise en charge nous paraît essentiel à envisager pour favoriser leur acceptabilité.

5. Synthèse du point de vue de l'institution publique sollicitée

Pour rappel (voir chapitre 2.5), l'INCa était la seule institution publique sollicitée dans le cadre de cette évaluation. Son point de vue est reproduit *in extenso* en Annexe 15.

L'INCa n'a pas fait part de son accord ou désaccord avec les conclusions provisoires de ce rapport d'évaluation. Cette institution estime que les indications de la réalisation du NGS ciblé sur ADNtc proposées par la HAS sont identiques à celles formulées dans son rapport portant sur les indications des tests moléculaires chez les patients atteints d'un CBNPC (21). Toutefois, elle a formulé des recommandations et des observations dont les principales sont :

- de préciser ce qui est considéré sous le terme « profilage moléculaire » ;
- de faire une analyse de type Delphi avec recherche de *consensus* pour les opinions des experts ;
- des suggestions de mise en forme et de reformulation ;
- de corriger deux références citées dans le document.

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

6. Conclusions

L'*umbrella review* et les opinions recueillies conduisent à conclure :

– **En termes de performances diagnostiques :**

➔ Sous réserves de données de faible à très faible niveau d'évidence (27 études primaires, 4 774 patients), **la méta-analyse et la modélisation réalisées associent le NGS ciblé sur ADNtc d'un panel de gènes** (panel de gènes : mutations des gènes *EGFR*, *BRAF* et *KRAS* ; et fusions des gènes *RET*, *ALK* et *ROS1*), dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un CBNPC de stades IIIB, IIIC et IV au (1) diagnostic et (2) en situation de progression sous inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), **à des performances diagnostiques acceptables en l'absence d'une alternative ou en cas de situations d'urgences thérapeutiques** (sensibilité = 0,71 [0,66-0,75], spécificité = 0,94 [0,89-0,96], VPP = 0,90 [0,75 à 0,94], VPN = 0,81 [0,74-0,89]. **Le risque de perte de chance pour les patients lié au NGS ciblé sur ADNtc est en moyenne de 19 % (traitement standard administré au lieu d'une thérapie ciblée en raison d'une altération moléculaire non détectée, peut provoquer un risque iatrogénique).**

➔ Les experts sollicités ont précisé que les « faux-positifs » (hors erreur/contamination) pourraient être de « vrais-positifs » non détectés en biopsie tissulaire sous l'hypothèse d'une potentielle hétérogénéité génétique tumorale ou d'une acquisition d'une résistance.

➔ Les experts consultés ont souligné que les performances diagnostiques du NGS sur ADNtc pourraient varier, notamment, en fonction du type d'altération moléculaire ciblée (mutations et fusions) et des étapes pré-analytiques.

– **En termes d'indications du NGS ciblé sur ADNtc :**

➔ L'utilisation du NGS ciblé sur ADNtc (panel de gènes : mutations des gènes *EGFR*, *BRAF* et *KRAS* ; et fusions des gènes *RET*, *ALK* et *ROS1*) dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un CBNPC[73], de stades avancés et métastatiques (IIIB, IIIC et IV) au diagnostic chez les patients naïfs de traitement pour la recherche des altérations moléculaires et en situation de progression sous inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) pour la recherche de mécanismes de résistance, **présente une balance bénéfice/risque favorable et constitue une alternative non invasive uniquement dans les indications suivantes** :

- **en cas de situations d'urgences thérapeutiques** (liste non exhaustive[74] : (1) risque vital à court terme : détresse respiratoire, syndrome cave supérieur, épanchement péricardique compressif, état général altéré, etc. ; (2) risque fonctionnel à court terme : atteinte méningée ou cérébrale symptomatique ou menaçante, compression médullaire, etc.) ;
- **lorsque l'analyse tissulaire est non contributive** ;
- **lorsque l'analyse tissulaire n'est pas réalisable**.

➔ Le profilage moléculaire sur biopsie tissulaire reste le standard de référence pour la recherche moléculaire et le diagnostic histologique. Le NGS ciblé sur ADNtc ne doit pas remplacer la biopsie tissulaire, il doit constituer une alternative dans les indications mentionnées ci-dessous.

➔ **La négativité d'un résultat obtenu sur l'ADNtc n'exclut pas la présence d'une anomalie somatique. En l'occurrence, une (re) biopsie tissulaire de la lésion qui progresse doit être envisagée, si possible.**

[73] Un expert a précisé les types histologiques du CBNPC : « non épidermoïde » ou « épidermoïde du non-fumeur ».
[74] Avis d'expert [pneumo-oncologue].

- **En termes d'impact organisationnel** : les experts consultés considèrent que la diffusion du NGS sur ADNtc en France aurait un impact sur les capacités et les compétences des différents acteurs impliqués :
  - **au niveau des prescripteurs** : les experts ont souligné l'importance de disposer des modalités de contrôle de la prescription du NGS sur ADNtc, afin d'éviter des prescriptions abusives en dehors de situations d'urgences. Il a été également proposé de définir en amont les situations d'urgences motivant la réalisation de la biopsie liquide ainsi qu'un recours à des RCP, afin d'encadrer la prescription de cet acte ;
  - **au niveau des laboratoires concernés** : les experts ont souligné la nécessité des laboratoires à adapter les locaux et à disposer des programmes de formation du personnel concerné.

- **En termes de conditions de réalisation** : la mise en œuvre du NGS ciblé sur ADNtc dans ces indications nécessite d'appliquer les conditions de réalisation définies dans ce rapport en accord avec les professionnels ce qui sous-tend notamment les étapes pré-analytiques, analytiques et post-analytiques dans un laboratoire accrédité par le COFRAC ou engagé dans une démarche d'accréditation (sur une ligne de portée de génétique somatique, le cas échéant).

- **Perspectives** :
  - conformément au précédent rapport de la HAS consacré au NGS ciblé d'un panel de gènes sur biopsie tissulaire chez les patients atteints d'un CBNPC, la composition du panel de gènes par la technique NGS ciblé est sujette à évolution selon le processus d'actualisation du panel de gènes.
  - Il apparait nécessaire de mettre en place un contrôle de qualité pour les altérations de fusion sur ADNtc (notamment pour les gènes ALK, ROS-1 et RET) ;
  - de mener des études cliniques complémentaires sur les situations de progression tumorale, notamment dans le cadre de recherche de mutations de résistances susceptible d'élargir la composition du panel actuel.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon - Recherche des altérations moléculaires somatiques. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3535386/fr/sequencage-haut-debit-cible-d-un-panel-de-genes-dans-la-prise-en-charge-medicale-du-cancer-du-poumon-recherche-des-alterations-moleculaires-somatiques

2. Vendrell JA, Mau-Them FT, Béganton B, Godreuil S, Coopman P, Solassol J. Circulating cell free tumor DNA detection as a routine tool forlung cancer patient management. Int J Mol Sci 2017;18(2). https://dx.doi.org/10.3390/ijms18020264

3. Couraud S, Swalduz A, Pierret T, Ranchon F, Forest F, Le Bon M, *et al.* Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 20ème édition. Pierre Bénite: ARISTOT; 2024. https://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/01_CBNPC_2024.pdf

4. ONCORIF, OncoBFC, NEON. Cancer bronchique non à petites cellules. Version publiée le 20 février 2025. Paris: ONCORIF; NEON; OncoBFC; 2025. https://www.oncorif.fr/professionnels/referentiels-nationaux/references-regionales/

5. Palmero R, Taus A, Viteri S, Majem M, Carcereny E, Garde-Noguera J, *et al.* Biomarker discovery and outcomes for comprehensive cell-free circulating tumor DNA versus standard-of-care tissue testing in advanced non-small-cell lung cancer. JCO Precis Oncol 2021;5:93-102. https://dx.doi.org/10.1200/po.20.00241

6. Salgia R, Mambetsariev I, Pharaon R, Fricke J, Baroz AR, Hozo I, *et al.* Evaluation of omics-based strategies for the management of advanced lung cancer. JCO Oncol Pract 2021;17(2):e257-e65. https://dx.doi.org/10.1200/op.20.00117

7. Heitzer E, van den Broek D, Denis MG, Hofman P, Hubank M, Mouliere F, *et al.* Recommendations for a practical implementation of circulating tumor DNA mutation testing in metastatic non-small-cell lung cancer. ESMO Open 2022;7(2):100399. https://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100399

8. 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/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Activite-des-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers-en-2019-2020-Rapport-d-activite

9. Franzi S, Seresini G, Borella P, Raviele PR, Bonitta G, Croci GA, *et al.* Liquid biopsy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis of state-of-the-art and future perspectives. Frontiers in genetics 2023;14:1254839. https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2023.1254839

10. Scherer F. Capturingtumor heterogeneity and clonal evolution by circulating tumor DNA profiling. Dans: Schaffner F, Merlin J, von Bubnoff N, ed. Tumor Liquid Biopsies. Recent Results in Cancer Research. 215: Springerlink; 2020. p. 213-30.

11. Chouaid C, Dujon C, Do P, Monnet I, Madroszyk A, Le Caer H, *et al.* Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: a prospective multicenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). Lung Cancer 2014;86(2):170-3. https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.08.016

12. Lemoine A, Couraud S, Fina F, Lantuejoul S, Lamy P-J, Denis D, Rouleau E. Recommandations du GFCO pour l'utilisation diagnostique des analyses génétiques somatiques sur l'ADN tumoral circulant. Innovations & Thérapeutiques en Oncologie 2016;2(5):225-32. https://dx.doi.org/10.1684/ito.2016.0058

13. Nam BD, Yoon SH, Hong H, Hwang JH, Goo JM, Park S. Tissue adequacy and safety of percutaneous transthoracic needle biopsy for molecular analysis in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Korean J Radiol 2021;22(12):2082-93. https://dx.doi.org/10.3348/kjr.2021.0244

14. Pantel K, Alix-Panabières C. Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives. Trends Mol Med 2010;16(9):398-406. https://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2010.07.001

15. Alix-Panabieres C, Pantel K. Liquid biopsy: from discovery to clinical application. Cancer Discov 2021;11(4):858-73. https://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1311

16. Haute Autorité de Santé. Activité du séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers financée dans le cadre du RIHN. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-08/enquete_nationale_pratiques_2022_sequencage_haut_debit_rihn_genetique_somatique_cancers.pdf

17. Haute Autorité de Santé. Activité du séquençage haut débit ciblé (panels ciblés) en génétique somatique des cancers financée dans le cadre du RIHN. Programme des évaluations des actes de séquençage haut débit ciblé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-08/programme_evaluations_sequencage_haut_debit_rihn_genetique_somatique_cancers.pdf

18. Gobbini E, Swalduz A, Levra MG, Ortiz-Cuaran S, Toffart A-C, Pérol M, *et al.* Implementing ctdna analysis in the clinic: Challenges and opportunities in non-small cell lung cancer. Cancers 2020;12(11):1-20. https://dx.doi.org/10.3390/cancers12113112

19. Papadopoulos N. Pathophysiology of ctDNA release into the circulation and its characteristics: what is important for clinical applications. Dans: Schaffner F, Merlin J, von Bubnoff N, ed. Tumor Liquid Biopsies. Recent Results in Cancer Research. 215: Springerlink; 2020. p. 163-80.

20. Zhou S, Huang R, Cao Y. Detection of epidermal growth factor receptor mutations in peripheral blood circulating tumor DNA in patients with advanced non-small cell lung cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore) 2020;99(40):e21965. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000021965

21. 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. Actualisation 2024. Boulogne-Billancourt: INCa; 2023. https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/patients-atteints-d-un-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-

indications-des-tests-moleculaires-en-vue-de-la-prescription-de-traitements-de-pr

22. 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. https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014

23. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Barlesi F, Bayle A, Bieche I, *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol 2024;35(7):588-606. https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.005

24. 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. https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009

25. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, *et al.* ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol 2022;33(8):750-68. https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.520

26. 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. https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy275

27. European Society for Medical Oncology. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020. Lugano: ESMO; 2020. https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-MNSCLC-15SEPT2020.pdf

28. Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, Aggarwal C, Arcila ME, Barlesi F, *et al.* Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement from the International Association for the Study of Lung Cancer. J Thorac Oncol 2021;16(10):1647-62. https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.017

29. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, Baas P, Barlesi F, Bivona TG, *et al.* Liquid biopsy for advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): a statement paper from the IASLC. J Thorac Oncol 2018;13(9):1248-68. https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.030

30. 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. https://dx.doi.org/10.1200/jco.21.02767

31. Cai P, Yang B, Zhao J, Ye P, Yang D. Detection of KRAS mutation using plasma samples in non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol 2023;13:1207892. https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1207892

32. Sebastião MM, Ho RS, de Carvalho JPV, Nussbaum M. Diagnostic accuracy of next generation sequencing panel using circulating tumor DNA in patients with advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. J Health Econ Outcomes Res 2020;7(2):158-63. https://dx.doi.org/10.36469/JHEOR.2020.17088

33. Malapelle U, Leighl N, Addeo A, Hershkovitz D, Hochmair MJ, Khorshid O, *et al.* Recommendations for reporting tissue and circulating tumour (ct)DNA next-generation sequencing results in non-small cell lung cancer. Br J Cancer 2024. https://dx.doi.org/10.1038/s41416-024-02709-4

34. Debré P, Ardaillou R, Galibert F. La biopsie liquide : alternative ou complément à la biopsie tissulaire ? Bull Acad Natl Med 2020;204(4):416-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.banm.2019.10.024

35. 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/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_procedure_evaluation_rapide_actes_v1.pdf

36. Tugwell P, Welch VA, Karunananthan S, Maxwell LJ, Akl EA, Avey MT, *et al.* When to replicate systematic reviews of interventions: consensus checklist. BMJ 2020;370:m2864. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2864

37. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y. Analysing and presenting results. Dans: JJ D, PM B, C G, ed. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. Version 1.0: The Cochrane Collaboration; 2010. https://training.cochrane.org/sites/training.cochrane.org/files/public/uploads/resources/downloadable_resources/English/DTA_Handbook_v1/Chapter%2010%20-%20Version%201.0.pdf

38. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Panel multigène diagnostique, pronostique ou prédictif pour le carcinome pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) par biopsie liquide (SNG). Québec: INESSS; 2024. https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/evaluation-dun-panel-multigene-diagnostique-pronostique-ou-predictif-pour-le-carcinome-pulmonaire-non-a-petites-cellules-par-biopsie-liquide.html

39. Yu C, Han Y, Wang M, Hua P, Zhang Y, Wang B. Concordance of ctDNA and tissue mutations in NSCLC: A meta-analysis. Cell Mol Biol 2023;69(8):89-95. https://dx.doi.org/10.14715/cmb/2023.69.8.14

40. Wang N, Zhang X, Wang F, Zhang M, Sun B, Yin W, *et al.* The diagnostic accuracy of liquid biopsy in EGFR-mutated NSCLC: a systematic review and meta-analysis of 40 studies. SLAS technology 2021;26(1):42-54. https://dx.doi.org/10.1177/2472630320939565

41. Chen C, Douglas MP, Ragavan MV, Phillips KA, Jansen JP. Clinical validity and utility of circulating tumor DNA (ctDNA) testing in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): a systematic literature review and meta-analysis. Mol Diagn Ther 2024;28(5):525-36. https://dx.doi.org/10.1007/s40291-024-00725-x

42. Esagian SM, Grigoriadou G, Nikas IP, Boikou V, Sadow PM, Won JK, Economopoulos KP. Comparison of liquid-based to tissue-based biopsy analysis by targeted next generation sequencing in advanced non-small cell lung cancer: a comprehensive systematic review. J Cancer Res Clin Oncol 2020;146(8):2051-66. https://dx.doi.org/10.1007/s00432-020-03267-x

43. Pérez-Bracchiglione J, Meza N, Bangdiwala SI, Niño de Guzmán E, Urrútia G, Bonfill X, Madrid E. Graphical representation of overlap for OVErviews: GROOVE tool. Res Synth Methods 2022;13(3):381-8. https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1557

44. Swalduz A, Schiffler C, Curcio H, Ambasager B, Le Moel G, Debieuvre D, *et al.* LIBELULE: a randomized phase III study to evaluate the clinical relevance of early liquid biopsy in patients

with suspicious metastatic lung cancer. J Thorac Oncol 2025;20(4):437-50.
https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2024.12.011

45. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, Diehn M, Hurley P, Lazar AJ*, et al.* Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists joint review. J Clin Oncol 2018;36(16):1631-41.
https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.76.8671

46. Lockwood CM, Borsu L, Cankovic M, Earle JSL, Gocke CD, Hameed M*, et al.* Recommendations for Cell-Free DNA Assay Validations: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. J Mol Diagn 2023;25(12):876-97.
https://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.09.004

47. Deans ZC, Butler R, Cheetham M, Dequeker EMC, Fairley JA, Fenizia F*, et al.* IQN path ASBL report from the first European cfDNA consensus meeting: expert opinion on the minimal requirements for clinical ctDNA testing. Virchows Arch 2019;474(6):681-9.
https://dx.doi.org/10.1007/s00428-019-02571-3

Participants

Les organismes professionnels suivants ont répondu à la sollicitation pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail :

- Conseil national professionnel de pneumologie (CNPP) ;
- Conseil national professionnel des pathologistes (CNPath) ;
- Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO) ;
- Société française de médecine prédictive et personnalisée (SFMPP).

Groupe de travail

- Dr Jonathan BENZAQUEN, pneumo-oncologue, CHU Nice ;
- Pr Fabien FOREST, anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Saint Etienne ;
- Pr Audrey MANSUET-LUPO, anatomie et cytologie pathologiques, Hôpital Cochin, Paris ;
- Dr Gaëlle TACHON, biologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon ;
- Dr Emmanuel WATKIN, anatomie et cytologie pathologiques, Cabinet Cypath, Lyon ;
- Pr Helene BLONS, biologie médicale, APHP- HEGP biochimie UF d'Oncogénétique somatique théranostique et pharmacogénétique, Paris ;
- Pr Jérôme SOLASSOL, biologie médicale, CHU Montpellier ;
- Dr Emmanuel KHALIFA, biologie médicale, Institut Bergonié, Bordeaux.

Parties prenantes

- Conseil national professionnel des pathologistes ;
- Conseil national professionnel de pneumologie ;
- Conseil national professionnel de biologie médicale ;
- Société française de médecine prédictive et personnalisée ;
- Groupe francophone de cytogénomique oncologique ;
- Association de l'Air ;
- Association Patients en réseau ;
- La ligue contre le cancer.

Institution publique

Institut national du cancer.

Remerciements

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

Abréviations et acronymes

AAC	Autorisation d'accès compassionnel
ACP	Anatomie et cytologie pathologiques
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNcf	ADN circulant total (cfDNA *pour cell-free* DNA)
ADNtc	Acide désoxyribonucléique tumoral circulant
AMP	*Association for molecular pathology*
ARMS	*Amplification-refractory mutation system*
ARN	Acide ribonucléique
ARNtc	ARN tumoral circulant
ASCO	*American society of clinical oncology*
AURA	Auvergne Rhône-Alpes
BL	Biopsie liquide
BS	Biopsie solide
CAP	*College of American pathologists*
CBNPC	Cancer bronchique non 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
CR-GM	Compte-rendu de l'examen de génétique moléculaire
Cofrac	Comité français d'accréditation
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DHPLC	*Denaturing High-Performance Liquid Chromatography*
ESCAT	ESMO *Scale of clinical actionability for molecular targets*
ESMO	*European Society for Medical Oncology*
FISH	*Fluorescence in situ hybridation*
GFCO	Groupe francophone de cytogénomique oncologique
HAS	Haute autorité de santé
HR	*Hazard Ratio*
HTA	*Health technology assessment*
IASLC	*International association for the study of lung cancer*
IC	Intervalle de confiance
IHC	Immunohistochimie
INCa	Institut national du cancer
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase

MA	Méta-analyse
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NA	Non applicable
NGS	*Next generation sequencing*
PCR	*Polymerase chain reaction*
PHGM	Plateformes hospitalières de génétique moléculaire
RBP	Recommandations de bonnes pratiques
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
RS	Revue systématique
SEAP	Service évaluation des actes professionnels
SNV	*Single nucleotide variant*
TAT	*Turnaround Time*
UMI	*Unique molecular identifiers*
VPP	Valeur prédictive positive
VPN	Valeur prédictive négative

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

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – octobre 2025 – ISBN : 978-2-11-179590-7