

## TEST COMPAGNON DE ENHERTU<sup>MC</sup>

### *Cancer du sein non résecable ou métastatique*

**Avis transmis au ministre en juillet 2023**

Ce document d'évaluation du test compagnon constitue un rapport complémentaire à l'extrait d'avis du médicament consultable ici : [\[INESSS 2023\]](#)

#### **RECOMMANDATION – Test compagnon**

Advenant l'ajout d'une indication reconnue à Enhertu<sup>MC</sup> pour le traitement du cancer du sein non résecable ou métastatique à faible expression du récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*; HER2), l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'assurer l'accès rapide et simultané à l'analyse de l'expression d'HER2 par immunohistochimie (IHC) et hybridation *in situ* (ISH) pour les personnes atteintes du cancer du sein.

#### **Indication reconnue par l'INESSS pour le remboursement du médicament**

L'INESSS recommande d'ajouter une indication reconnue à Enhertu<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein non résecable ou métastatique, respectant les conditions énoncées dans l'extrait d'avis du médicament, notamment si la tumeur exprime faiblement l'HER2 (HER2-faible).

## Évaluation

*Le présent document s'appuie sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés, ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire des données consultables au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS. La méthodologie se trouve à l'annexe A.*

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le trastuzumab déruxtécan ou T-DXd (Enhertu<sup>MC</sup>) est un médicament conjugué formé d'un anticorps monoclonal dirigé contre l'HER2 et lié de façon covalente au DXd, un inhibiteur de la topoisomérase I comprenant un segment de liaison clivable. Au moment de sa liaison avec l'HER2 membranaire, le T-DXd est internalisé, puis subit un clivage intracellulaire du segment de liaison. Une fois libéré à l'intérieur de la cellule, l'inhibiteur de la topoisomérase I endommage l'ADN cellulaire et cause l'apoptose.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## VOLET CLINIQUE DU TEST

### Contexte d'évaluation

Au Canada, le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la 2<sup>e</sup> cause de décès tous cancers confondus chez les femmes, alors que moins de 1 % des nouveaux cas touchent des hommes<sup>1</sup>. La Société canadienne du cancer estime qu'au Québec, en 2022, 1 360 personnes ont reçu un diagnostic de cancer du sein [Brenner *et al.*, 2022].

Le cancer du sein est subdivisé en sous-types selon qu'il exprime ou non les récepteurs hormonaux (RH : récepteurs des œstrogènes et de la progestérone) et qu'ils surexpriment ou non le récepteur HER2 [Hammond *et al.*, 2010]. Chaque sous-type (HER2+/RH-, HER2+/RH+, HER2-/RH+, HER2-/RH-) est considéré comme une maladie distincte dont l'évolution et la réponse aux traitements diffèrent [Allison, 2012; Colditz *et al.*, 2012; Polyak, 2007; Veronesi *et al.*, 2005]. Les cancers du sein HER2- représentent 79 % de tous les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes<sup>2</sup>. Parmi eux, le sous-type HER2-/RH+ est le plus fréquent.

Une nouvelle classification propose maintenant de diviser les cancers du sein selon le statut HER2 zéro ou nul (IHC 0) et HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) [Tarantino *et al.*, 2020]. Les cancers du sein HER2-faible représenteraient un peu plus de la moitié des cas, et environ le tiers d'entre eux seraient localement avancés ou métastatiques [Agostinnetto *et al.*, 2021; Schalper *et al.*, 2014]. Ces tumeurs, en particulier les tumeurs primaires, présentent une expression d'HER2 très hétérogène et dynamique au cours de l'évolution de la maladie [Geukens *et al.*, 2023; Miglietta *et al.*, 2021; Tarantino *et al.*, 2020].

Bien que la surexpression du récepteur HER2 soit considérée comme un facteur pronostique et prédictif important du cancer du sein en permettant notamment de guider la prise en charge clinique des patients, aucune signification pronostique n'a été démontrée quant à sa faible expression [Zhang et Peng, 2022; Agostinnetto *et al.*, 2021; Schettini *et al.*, 2021].

### Besoin en matière d'analyse

La confirmation du niveau d'expression du récepteur HER2 est requise pour que les personnes atteintes d'un cancer du sein localement avancé non résecable ou métastatique à faible expression d'HER2 bénéficient du T-DXd [Modi *et al.*, 2022].

### État actuel du service de laboratoire

Les analyses servant à détecter l'expression d'HER2 figurent au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire :

Code 60570 – Marqueurs tumoraux spécifiques (HER2/neu) (immunohistochimie) (par marqueur, incluant le décompte), VP<sup>3</sup> 65

Cette analyse consiste en une IHC qui sert à déterminer semi-quantitativement l'expression de la protéine HER2 située à la surface de la membrane des cellules. Cette procédure, auparavant de hiérarchie

<sup>1</sup> Société canadienne du cancer. Statistiques sur le cancer du sein [Site Web]. Consultable à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/statistics> (consulté le 28 juin 2023).

<sup>2</sup> National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program. *Cancer Stat Facts : Female Breast Cancer Subtypes* [Site Web]. Consultable à : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> (consulté le 28 juin 2023).

<sup>3</sup> La valeur pondérée est la valeur associée à chacune des procédures du Répertoire qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

régionale, a récemment été modifiée pour la hiérarchie régionale désignée<sup>4</sup> (modification au Répertoire de 2023-2024). Les laboratoires de 18 centres<sup>5</sup> sont désignés pour effectuer cette analyse.

Code 65008 – Cancer du sein et de l'estomac, détection (*ERBB2* ou *HER2/neu*) (FISH) (par marqueur, incluant le décompte), VP 199

Cette analyse consiste en une technique d'ISH par fluorescence (FISH) servant à déterminer l'amplification du gène *HER2*. Cette procédure est également de hiérarchie régionale désignée (Répertoire de 2021-2022). Les laboratoires autorisés à effectuer l'analyse sont ceux du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, de l'Hôpital régional de Rimouski, du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, du Centre universitaire de santé McGill, de l'Hôpital général juif, et du Centre hospitalier universitaire de Québec. Selon les informations que l'INESSS a pu obtenir, certains laboratoires du Québec pourraient utiliser une technique d'ISH autre que celle en fluorescence, contrairement au libellé figurant au Répertoire.

#### **Modalité d'administration du test**

La mesure de l'expression du marqueur HER2 est réalisée à partir d'une biopsie tumorale qui a au préalable été fixée au formaldéhyde et enrobée de paraffine (FFPE, *formalin fixed, paraffin-embedded*).

L'IHC est généralement réalisée en premier lieu et suivie par l'analyse par ISH uniquement lorsque le résultat de l'IHC est équivoque. Cependant, les cliniciens ont mentionné que la séquence de ces tests pouvait être inversée selon les centres, notamment en fonction des besoins et de la facilité d'accès aux tests.

#### **Méthode actuellement utilisée**

Dans certains cancers, dont celui du sein, les cellules tumorales expriment à leur surface une quantité anormalement élevée du récepteur HER2 qui favorise la prolifération tumorale. L'IHC est la technique utilisée au Québec pour mettre en évidence le niveau d'expression de la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales. L'intensité du marquage s'interprète de façon semi-quantitative avec une échelle comportant les niveaux 0, 1+, 2+ et 3+ [Wolff *et al.*, 2018].

Cette protéine HER2 est codée par le gène *HER2*, aussi connu sous le nom *ErbB2* ou *HER2/neu*. Les cellules saines contiennent 2 copies du gène *HER2*. Dans les cellules tumorales qui surexpriment le récepteur HER2, on retrouve plusieurs copies du gène, ce qui explique la plupart du temps la surproduction de la protéine. Cette amplification génique est le plus souvent mesurée par une technique de cytogénétique moléculaire nommée hybridation *in situ* (ISH). Cette technique sert à faire le décompte de chromosomes ou de régions chromosomiques spécifiques grâce à l'hybridation de sondes d'ADN marquées à l'ADN chromosomique d'intérêt. Il existe divers types d'ISH, chacune utilisant un système particulier de détection des sondes (visualisation des chromosomes), soit par fluorescence, colorimétrie, ou métallographie.

---

<sup>4</sup> Hiérarchie régionale désignée : analyses de hiérarchie régionale de complexité intermédiaire avec désignation. Les analyses régionales peuvent être centralisées, selon l'organisation de services au sein de la grappe. Les laboratoires régionaux qui sont désignés pour réaliser des analyses de hiérarchie régionale désignée ne desservent que leur population.

<sup>5</sup> Hôpital régional de Rimouski, Hôpital de Chicoutimi, CHU de Québec, Hôpital Sainte-Croix, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Centre hospitalier de St. Mary, Hôpital général juif, Hôpital de Gatineau, Hôpital de Rouyn-Noranda, Hôpital Hôtel-Dieu de Lévis, Hôpital de la Cité-de-la-Santé, Centre hospitalier régional de Lanaudière, Hôpital de Saint-Jérôme, Hôpital Charles-Le Moyne.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

L'ISH en fluorescence (FISH) est la forme d'ISH la plus connue. Elle utilise des sondes d'ADN marquées d'un fluorochrome. Les sondes hybridées correspondent à des points fluorescents dans le noyau des cellules, qui sont visibles en microscopie à fluorescence. Le plus souvent, l'analyse FISH comporte 2 sondes différentes : l'une spécifique au gène *HER2* et l'autre spécifique au centromère du chromosome 17 (CEP17). L'utilisation simultanée des 2 sondes confère l'avantage de corriger une hausse du nombre de copies du gène *HER2* qui serait attribuable à une polysomie 17 [Hanna *et al.*, 2014].

L'ISH chromogénique (CISH) est une autre forme d'ISH. Cette technique utilise des sondes marquées par un chromogène qui est visible en microscopie à fond clair. Toutefois, les 2 sondes *HER2* et CEP17 ne peuvent être utilisées simultanément et exigent 2 réactions séparées d'hybridation.

La technique d'ISH argentique (SISH, pour *silver-enhanced in situ hybridization*), plus récente que les précédentes, repose sur la formation d'un précipité d'argent visible sous la forme de points noirs en microscopie à fond clair lorsque les sondes sont hybridées. Cette technique peut être jumelée à la CISH pour la correction pour la polysomie 17.

Il existe des trousse commerciales validées et homologuées pour évaluer l'expression du marqueur *HER2*, tant par IHC que par ISH. Les experts consultés affirment que les trousse, de même que les protocoles de marquage et d'interprétation décrits dans l'étude clinique de phase III DESTINY-Breast04 [Modi *et al.*, 2022] s'apparentent à ce qui est actuellement utilisé dans les laboratoires au Québec. Dans cette étude, l'expression de l'*HER2* par IHC est déterminée au moyen de la trousse commerciale VENTANA/PATHWAY anti-*HER2*/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Roche) selon un algorithme adapté de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) [Wolff *et al.*, 2018]. Cette trousse est également approuvée par la Food and Drug Administration (FDA)<sup>6</sup> comme test compagnon d'Enhertu<sup>MC</sup> pour le cancer du sein. Selon le résultat de l'IHC, l'amplification génique était ensuite déterminée par ISH en utilisant la trousse INFORM *HER2* Dual ISH DNA Probe Cocktail (Roche). Ces 2 trousse sont homologuées par Santé Canada<sup>7</sup>.

### Trajectoire diagnostique actuelle

Dans la trajectoire diagnostique actuelle des personnes atteintes d'un cancer du sein, les tests pour *HER2* sont faits au diagnostic et, lorsque possible, à la récurrence, selon les cliniciens consultés. Compte tenu de l'hétérogénéité de l'expression d'*HER2* au cours de l'évolution tumorale, en cas de résultat négatif sur la tumeur primaire localisée, le statut *HER2* est habituellement révérifié au moment de la chirurgie. À moins d'une présentation tumorale anormale, aucune biopsie n'est réalisée lors des progressions subséquentes.

### Guide de pratique clinique et lignes directrices

Les plus récentes recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) consistent en une mise à jour de l'interprétation et de la notation de l'expression du marqueur *HER2*-faible maintenant requise pour le traitement des tumeurs du sein par le T-DXd [Wolff *et al.*, 2023]. À noter que les recommandations précédentes sont reconduites et toujours en

<sup>6</sup> Food and Drug Administration. *List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools)* [Site Web]. Consultable à : <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools> (consulté le 3 juillet 2023).

<sup>7</sup> Santé Canada. Liste des instruments médicaux homologués en vigueur (MDALL). [Site Web]. Consultable à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/licences/liste-instruments-medicaux-homologues-vigueur.html> (consulté le 3 juillet 2023).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

vigueur en ce qui concerne l'interprétation de l'expression de l'HER2 pour les thérapies dites classiques qui ciblent la surexpression du marqueur [Wolff *et al.*, 2018; Wolff *et al.*, 2013].

Dans sa récente publication [Wolff *et al.*, 2023], l'ASCO/CAP propose des recommandations de bonnes pratiques pour l'interprétation et la communication des résultats de l'IHC pour s'assurer que les patients qui répondent aux critères d'admissibilité au T-DXd peuvent être identifiés. Ainsi, bien qu'il soit jugé prématuré de modifier la terminologie relative à une faible expression d'HER2, les laboratoires de pathologie devraient inclure dans leurs rapports une note concernant les résultats obtenus à la fois pour l'IHC et l'ISH. De plus, les résultats IHC 1+ ou 0 étant toujours interprétés comme HER2- (HER2 n'est pas surexprimé), il est recommandé de continuer d'utiliser les critères de notation précédemment recommandés (0, 1+, 2+ ou 3+) et de faire en sorte de distinguer IHC 1+ du 0 [Wolff *et al.*, 2023].

L'European Society for Medical Oncology (ESMO) s'est également penchée sur la nouvelle classification HER2-faible proposée pour le traitement par T-DXd en publiant un consensus d'experts [Tarantino *et al.*, 2023] qui vise à encadrer cette nouvelle réalité qui n'était pas couverte dans la dernière version [Gennari *et al.*, 2021] de leur guide de pratique clinique. Les constats qui en sont issus concordent avec les recommandations de l'ASCO/CAP de 2023. On y mentionne d'ailleurs que les pathologistes doivent participer à des programmes de formation ciblés sur la façon d'analyser l'HER2-faible dans le cancer du sein conformément aux dernières directives de l'ASCO/CAP [Tarantino *et al.*, 2023].

De plus, pour contrer l'hétérogénéité spatiotemporelle des tumeurs, en particulier les tumeurs primaires, l'ASCO/CAP et l'ESMO sont en accord sur le fait que les résultats de l'HER2 obtenus à partir d'échantillons primaires aussi bien que métastatiques peuvent être considérés s'ils expriment faiblement l'HER2, et qu'en présence d'un statut HER2-, il est suggéré de refaire une biopsie afin de réévaluer le niveau d'expression d'HER2 [Tarantino *et al.*, 2023; Wolff *et al.*, 2023].

## **ENJEUX**

### **Enjeux d'accès**

Les délais attendus concernant la réception des résultats préoccupent les cliniciens consultés qui affirment que présentement, ils peuvent dans certains cas dépasser 6 semaines pour l'ISH. Certains cliniciens ont toutefois précisé que ce problème était parfois moins important en contexte de traitement du cancer au stade métastatique, pour lequel le besoin peut être anticipé. Jusqu'à récemment, l'IHC et l'ISH n'avaient pas la même hiérarchie dans le Répertoire. À ce titre, le MSSS a récemment procédé à un arrimage de la désignation des laboratoires qui effectuent ces analyses, ce qui pourrait favoriser l'optimisation de l'utilisation et de la trajectoire des échantillons.

## **VOLET ÉCONOMIQUE**

L'analyse économique complète fait partie intégrante de l'extrait d'avis du médicament; veuillez le consulter pour l'analyse détaillée ([INESSS 2023](#)).

### **Nombre d'analyses actuellement réalisées et impact potentiel de l'inscription**

Actuellement, la majorité des personnes atteintes d'un cancer du sein bénéficie déjà de l'analyse du statut HER2 au moment du diagnostic. Advenant l'ajout du T-DXd pour le traitement du cancer du sein non résecable ou métastatique, l'INESSS s'attend à une possible hausse de la volumétrie de ces tests à court terme, en particulier dans les centres où l'IHC et l'ISH ne sont pas systématiquement réalisées d'emblée. L'hétérogénéité du marqueur HER2 dans les tumeurs et l'évolution de la maladie rendent difficile l'estimation à long terme des besoins en matière de tests, puisque ceux-ci peuvent varier en fonction de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

chaque cas. Pour cette raison, et parce que la majorité des personnes atteintes d'un cancer du sein sont déjà suivies pour leur statut HER2, aucune analyse d'impact budgétaire liée au dépistage ne sera réalisée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Agostinnetto E, Rediti M, Fimereli D, Debien V, Piccart M, Aftimos P, et al. HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis. *Cancers (Basel)* 2021;13(11)
- Allison KH. Molecular pathology of breast cancer: what a pathologist needs to know. *Am J Clin Pathol* 2012;138(6):770-80.
- Brenner DR, Poirier A, Woods RR, Ellison LF, Billette JM, Demers AA, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *Cmaj* 2022;194(17):E601-e7.
- Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(3):1097-104.
- Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475-95.
- Geukens T, De Schepper M, Richard F, Maetens M, Van Baelen K, Mahdami A, et al. Intra-patient and inter-metastasis heterogeneity of HER2-low status in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2023;188:152-60.
- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2784-95.
- Hanna WM, Rüschoff J, Bilous M, Coudry RA, Dowsett M, Osamura RY, et al. HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Mod Pathol* 2014;27(1):4-18.
- Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, Giarratano T, Lo Mele M, Fassan M, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):137.
- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9-20.
- Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest* 2007;117(11):3155-63.
- Schalper KA, Kumar S, Hui P, Rimm DL, Gershkovich P. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in breast carcinomas: impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists criteria. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(2):213-9.
- Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):1.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1951-62.

Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Bardia A, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol* 2023;

Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet* 2005;365(9472):1727-41.

Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997-4013.

Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2105-22.

Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 2023;

Zhang H et Peng Y. Current Biological, Pathological and Clinical Landscape of HER2-Low Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2022;15(1)

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont pu être consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).



## **ANNEXE A**

### **MÉTHODOLOGIE**

#### **Source de données**

Le repérage des documents pertinents a été réalisé en consultant les bases de données suivantes : PubMed, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews).

D'autres sources d'information, comme les sites de sociétés savantes et d'autorités de santé d'autres juridictions, ont aussi été consultées. Le moteur de recherche Google a également été utilisé.

#### **Contextualisation et consultation des parties prenantes**

Les informations contextuelles ont été recueillies à partir des bases de données médico-administratives du MSSS, des données qualitatives issues de consultations d'informateurs clés œuvrant dans les laboratoires des établissements du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS) et des documents fournis par le fabricant du médicament faisant l'objet d'une évaluation à des fins d'inscription.

#### **Validation et assurance qualité**

La validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).