

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

### *Cancer du sein avancé ou métastatique (femme ménopausée et homme)*

#### Avis transmis au ministre en janvier 2022

Ce document d'évaluation d'un test compagnon constitue un rapport complémentaire à l'extrait d'avis du médicament consultable ici : [[INESSS 2022](#)]

#### RECOMMANDATION – Test compagnon

Advenant l'inscription de Piqray<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre l'introduction au Répertoire d'une nouvelle analyse permettant la recherche des mutations dans le gène *PIK3CA*.

#### Indications reconnues par l'INESSS pour le remboursement

L'INESSS recommande l'inscription de Piqray<sup>MC</sup>, en association avec le fulvestrant, pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la tumeur présente une mutation dans le gène *PIK3CA*, positif pour les récepteurs hormonaux (RH+) et ne surexprimant pas le récepteur HER2 (HER2-), dont la maladie a progressé après l'administration d'un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK 4/6) en association avec un inhibiteur de l'aromatase et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

## 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 selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS. La méthodologie se trouve à l'annexe A.*

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'alpelisib (Piqray<sup>MC</sup>) est un inhibiteur sélectif de la sous-unité alpha de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K). *In vivo*, l'alpelisib inhibe la voie PI3K/AKT<sup>1</sup> et ralentit la croissance tumorale. L'association de l'alpelisib et du fulvestrant<sup>2</sup> se traduit par une activité antitumorale accentuée comparativement à celle observée avec l'un ou l'autre de ces agents utilisés en monothérapie dans des modèles de xénogreffes issues de lignées

<sup>1</sup> AKT, aussi connue sous le nom de protéine kinase B (PKB), est une sérine/thréonine kinase.

<sup>2</sup> Le fulvestrant est un médicament anti-œstrogénique qui réduit le nombre de récepteurs d'œstrogènes sur les cellules cancéreuses du sein.

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).

de cellules mammaires cancéreuses exprimant des récepteurs des œstrogènes et porteuses d'un gène *PIK3CA* muté [Jacquemetton *et al.*, 2021].

Donné en association avec le fulvestrant, Piqray<sup>MC</sup> est utilisé pour traiter le cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la tumeur présente une mutation dans le gène *PIK3CA*, dans le but de ralentir la progression de la maladie.

## VOLET CLINIQUE DU TEST

### Contexte d'évaluation

Le cancer du sein représente l'un des cancers le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes au Québec. En 2021 au Canada, il est estimé qu'environ 27 700 (6 765 au Québec) nouveaux cas de cancer du sein seront diagnostiqués<sup>3</sup>. Entre 2011 et 2015, plus de 80 % des cas de cancer du sein chez la femme ont été diagnostiqués à un stade précoce (I ou II), et moins de 5 % des cas au stade métastatique (stade IV)<sup>3</sup>.

Environ 70 % des patients atteints possèdent des cellules tumorales RH+/HER2- [Howlader *et al.*, 2014]. Le traitement standard du cancer du sein métastatique RH+/HER2- consiste généralement en une combinaison d'hormonothérapies et d'un inhibiteur CDK 4/6. Cependant, lorsque la maladie progresse, les options disponibles sont plutôt d'une efficacité limitée.

La voie de l'oncogène *PI3K* constitue une nouvelle cible de traitement en cancer du sein. Une mutation dans le gène *PIK3CA* se retrouve dans environ 30 à 40 % des cancers RH+/HER2-, ce qui cause un dérèglement de cette voie. À un stade avancé ou métastatique, la présence de cette mutation serait associée à un moins bon pronostic et à une maladie plus agressive [Criscitiello *et al.*, 2021; Mosele *et al.*, 2020; Sobhani *et al.*, 2018].

### Besoin en matière d'analyse

L'objectif de l'analyse est de déterminer la présence de mutations somatiques dans le gène *PIK3CA* chez des patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique. La monographie de produit de Piqray<sup>MC</sup> mentionne que la présence de mutations dans le gène *PIK3CA* doit être confirmée au moyen d'une méthode validée, sans toutefois spécifier un test ou une technique en particulier.

### État actuel du service de laboratoire

#### Disponibilité de l'analyse

Il n'existe aucune analyse inscrite au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après cité Répertoire, permettant de faire l'analyse mutationnelle du gène *PIK3CA*. Cependant, de manière concomitante à l'évaluation de Piqray<sup>MC</sup>, une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au Répertoire a été déposée à l'INESSS par le laboratoire de pathologie de l'Hôpital du Saint-Sacrement (HSS) du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec, pour la recherche de 11 mutations situées dans les exons 7, 9 et 20 du produit du gène *PIK3CA* chez des patients atteints de cancer du sein. L'introduction de cette analyse est

<sup>3</sup> Statistiques provenant du site Web de la Société canadienne du cancer, Cancer du sein : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast>

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).

donc tributaire d'une reconnaissance de la valeur thérapeutique de Piqray<sup>MC</sup> dans le contexte clinique décrit dans cet avis.

### **Méthode et modalités proposées**

Le laboratoire de pathologie de l'HSS propose l'utilisation de la trousse *Therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit* (Qiagen), la seule homologuée par Santé Canada pour la détection des mutations dans le gène *PIK3CA* dans un contexte médical. Il s'agit également de l'unique trousse commerciale approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) comme test compagnon de Piqray<sup>MC</sup>.

Le test permet, à partir de l'ADN extrait d'un bloc de tissu fixé au formol et enrobé de paraffine (FFPE, de l'anglais *formalin-fixed paraffin embedded*), de détecter 11 mutations dans les exons 7 (C420R), 9 (E542K, E545A, E545D [seulement 1636 G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R) et 20 (H1047L, H1047R, H1047Y) du produit du gène *PIK3CA*. Ces 11 mutations sont celles qui ont été prises en compte dans l'étude BYLieve [Rugo *et al.*, 2021] retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique du médicament. Cette étude faisait mention de la trousse *Therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit* pour déterminer la présence de mutations dans le gène *PIK3CA* chez tous les participants.

La trousse *Therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit* est conçue pour être utilisée sur l'appareil de PCR<sup>4</sup> en temps réel Rotor-Gene Q MDx (Qiagen) équipé du logiciel requis pour faire l'analyse des résultats pour *PIK3CA*. Il est prévu que les résultats ainsi générés soient analysés par un biologiste moléculaire et que le rapport dans lequel les mutations détectées sont précisées soit validé par un pathologiste spécialisé en cancer du sein, puis transmis au médecin traitant.

### **Algorithme d'utilisation des analyses de laboratoire**

Actuellement, il n'y a pas d'indication de réaliser l'analyse mutationnelle du gène *PIK3CA* pour les cancers du sein RH+/HER2- au moment du diagnostic en pathologie. Toutefois, advenant l'inscription de Piqray<sup>MC</sup> sur les listes, il est prévu que le test soit effectué par le service de pathologie, à la suite d'une demande faite par l'oncologue ou le chirurgien traitant, selon l'algorithme de prescription du médicament.

Les experts consultés lors de l'évaluation du médicament sont d'avis que la biopsie prélevée au diagnostic, que ce soit au stade localement avancé ou métastatique, sera utilisée pour effectuer l'analyse du statut mutationnel du gène *PIK3CA*. En revanche, ils ne peuvent exclure que le test puisse de nouveau être réalisé sur une seconde biopsie advenant le cas où un autre site devait être atteint ou s'il subsiste un doute à propos du résultat obtenu par la biopsie initiale.

### **Littérature scientifique**

La revue systématique réalisée par Anderson et collaborateurs [2020] a recensé 39 études (publiées entre 1993 et avril 2019) incluant 5 701 cas de cancers du sein localement avancés non résecables ou métastatiques pour lesquels une recherche des mutations dans le gène *PIK3CA* a été effectuée. La majorité des études (36) ont fait la recherche mutationnelle à partir de biopsies tumorales et une proportion importante d'entre elles (28) ont utilisé un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour effectuer les analyses. Les mutations dans le gène *PIK3CA* les plus fréquemment retrouvées sont H1047R (exon 20) dans 22 à 75 % et E545K (exon 9) dans 11 à 50 % des cas. D'autres mutations ont pu être observées dans de

<sup>4</sup> La PCR consiste en une réaction en chaîne par polymérase, de l'anglais *polymerase chain reaction*.

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).

plus faibles proportions : Q546K, H1047L, E542K, C420R, et N345. Parmi les études (6) ayant rapporté des résultats de concordance entre les types d'échantillons (sang ou biopsie tumorale), on observe une concordance du résultat de détection de la mutation variant de 70 à 95 % [Anderson *et al.*, 2020].

Bien que les biopsies tumorales demeurent le matériel le plus approprié à tester, l'ADN tumoral circulant (biopsies liquides) pourrait être utilisé dans certains contextes cliniques, c'est-à-dire lorsque le tissu tumoral n'est pas disponible ou difficilement accessible. Les cliniciens doivent être pleinement conscients que l'analyse mutationnelle sur ce type d'échantillon est moins sensible. En présence d'un résultat négatif obtenu par une biopsie liquide, un deuxième prélèvement sanguin ou, préférentiellement, une biopsie tumorale, doit être analysé pour écarter un résultat faussement négatif. Il n'en reste pas moins qu'il est préférable (lorsque cliniquement faisable) d'effectuer le test sur une biopsie tumorale, qui constitue un meilleur reflet du profil génétique réel de la maladie [Fusco *et al.*, 2021]. Il est à noter qu'actuellement, aucune analyse moléculaire pouvant être réalisée sur biopsie liquide ne figure au Répertoire.

Plusieurs méthodes permettent de détecter les mutations dans le gène *PIK3CA* des tumeurs. Parmi celles-ci figurent la PCR en temps réel, la PCR numérique en gouttelettes (ddPCR)<sup>5</sup>, les tests BEAMing<sup>6</sup>, le séquençage de Sanger et les panels de séquençage de nouvelle génération (SNG). Évidemment, chaque méthode présente des avantages et des limites (tableau) [Criscitiello *et al.*, 2021].

**Tableau comparatif des diverses méthodes de détection des mutations dans le gène *PIK3CA***

Méthodes	RT-PCR	ddPCR	BEAMing	Sanger	SNG
<b>Avantages</b>	Sensible en présence d'un faible nombre de mutations Relativement peu coûteux	Sensibilité et spécificité élevées Relativement peu coûteux	Sensibilité élevée	Détection de mutations inconnues Détection de fusions de gènes à partir d'ARN	Sensible en présence d'un faible nombre de mutations Détection de divers événements génétiques dans plusieurs gènes
<b>Limites</b>	Détection des mutations connues seulement	Détection des mutations connues seulement Détection limitée des types de mutations Capacité de multiplexage limitée	Détection des mutations connues seulement Détection limitée des types de mutations Capacité de multiplexage limitée	Laborieux Moins sensible : nécessite la présence d'ADN mutant dans une proportion de 20 à 25 % de l'ADN total Ne peut détecter les grandes délétions ou les variations du nombre de copies de gènes	Coûteux et nécessite une préparation d'ADN différente des autres tests moléculaires Nécessite davantage de tissu tumoral et le recours à une bio-informatique sophistiquée
<b>Échantillons</b>	Tissu et sang	Sang	Sang	Tissu	Tissu et sang

Source : Informations tirées de [Criscitiello *et al.*, 2021]

<sup>5</sup> La ddPCR (de l'anglais *droplet digital PCR*) repose sur la répartition de l'ADN de l'échantillon dans plusieurs milliers de gouttelettes grâce à une émulsion eau-huile, ce qui permet de réaliser autant de PCR indépendantes. Les résultats, basés sur la détection d'une sonde fluorescente, s'analysent en comptant le nombre de gouttelettes positives par rapport à leur nombre total et permettent ensuite de calculer un nombre absolu de copies d'ADN ayant la mutation ciblée.

<sup>6</sup> Le BEAMing (de l'anglais *beads, emulsion, amplification and magnetics*) utilise des billes magnétiques comportant des amorces complémentaires de l'ADN cible qui, une fois hybridées à de multiples copies de l'ADN cible préalablement amplifié par PCR, sont marquées par des fluorochromes, puis analysées en cytométrie de flux.

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).

La polyvalence, la performance et le coût des TAAN expliquent qu'une majorité de laboratoires opte pour cette technologie. Bien que les TAAN présentent plusieurs avantages par rapport au séquençage, cette approche comporte également des limites intrinsèques, notamment sa capacité de multiplexage et de détection de toutes les altérations possibles du gène *PIK3CA*. Mentionnons également que la trousse *Therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit* homologuée par Santé Canada fournit un résultat qualitatif pour chacune des 11 mutations (présence/absence).

À l'inverse, le SNG permet de détecter virtuellement toutes les mutations présentes à une fréquence allélique supérieure à 10 %, selon la limite de détection du test. Le SNG offre aussi la possibilité de couvrir plusieurs gènes simultanément, et ce, même à partir d'une faible quantité de matériel [INESSS, 2021]. Bien que les coûts de cette technologie soient relativement élevés, en plus de nécessiter des plateformes spécialisées et du personnel qualifié, l'optimisation du flux de travail peut permettre d'atteindre un rapport coût-bénéfice favorable [Anderson *et al.*, 2020].

### **Guides de pratique et lignes directrices**

Le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recommande l'accès au test permettant la recherche des mutations dans le gène *PIK3CA* pour les patients atteints de cancer du sein HR+/HER2-, afin d'identifier ceux qui pourraient bénéficier de Piqray<sup>MC</sup> en association avec le fulvestrant. La recherche de mutations peut être faite à partir d'une biopsie tumorale ou d'un échantillon sanguin. Toutefois, dans le cas où le test fait sur le prélèvement sanguin s'avère négatif, une confirmation sur une biopsie tumorale est recommandée [NCCN, 2021].

L'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) reconnaît une pertinence thérapeutique à la recherche de mutations dans le gène *PIK3CA* chez les patients atteints de cancer du sein métastatique HR+/HER2-, dans le cadre d'une pratique clinique de routine [Gennari *et al.*, 2021].

L'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recommande l'utilisation du SNG à partir d'une biopsie tumorale ou d'un échantillon sanguin pour détecter les mutations dans le gène *PIK3CA*. Si aucune mutation n'est trouvée dans un échantillon sanguin, une confirmation du résultat doit être obtenue à partir du tissu tumoral, s'il est disponible [Burstein *et al.*, 2021].

### **CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET INCERTITUDES**

#### **Enjeux cliniques**

Dans certains cas de cancers du sein métastatique, des métastases ostéolytiques<sup>7</sup> peuvent se développer. Les experts consultés lors de l'évaluation du médicament ont porté à l'attention de l'INESSS que dans de tels cas, il devient difficile, voire impossible, de prélever une biopsie tumorale. L'échantillon sanguin devient alors le seul disponible pour faire l'analyse du gène *PIK3CA*.

#### **Enjeux organisationnels**

Le personnel (technique et médical) déjà en place dans le laboratoire de pathologie de l'HSS a la capacité et l'expertise pour effectuer la totalité des analyses prévues pour l'est du Québec, et ce dans un court délai (5 à

---

<sup>7</sup> Métastases ostéolytiques : Il s'agit d'un type de métastases qui se développent lorsque les cellules cancéreuses détruisent une partie des os. Ces métastases peuvent survenir lorsque le cancer du sein se propage aux os.

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).

7 jours ouvrables) afin de permettre une prise en charge thérapeutique rapide. Une désignation complémentaire pour le reste de la province demeurera à pourvoir.

Actuellement, l'équipement requis (appareil de PCR en temps réel Rotor-Gene Q MDx de Qiagen) n'est pas disponible dans les laboratoires cliniques du CHU de Québec (sites HSS, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Hôtel-Dieu de Québec). Le laboratoire de pathologie de l'HSS prévoit en faire l'acquisition avec le soutien financier de la fondation du Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia<sup>8</sup>.

### **Enjeux d'équité et d'accès au test**

Le déploiement de l'implantation d'une analyse génétique somatique au moyen d'un panel de gènes sur une plateforme de SNG dans les laboratoires québécois est planifié dans un avenir rapproché. Bien qu'il soit prévu que ce panel couvre le gène *PIK3CA*, il n'est pas encore certain que son utilisation sera recommandée pour les tumeurs de cancer du sein. L'utilisation de différentes technologies de détection dans les laboratoires engendrerait une inégalité d'accès aux analyses.

### **VOLET ÉCONOMIQUE**

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

Pour le territoire desservi par le CHU de Québec (l'est de la province), le laboratoire de pathologie de l'HSS estime que le nombre annuel de patients diagnostiqués avec un cancer du sein RH+/HER2- à 400 s'élève à 800-900 dans toute la province<sup>9</sup>. Selon les hypothèses émises par l'INESSS, le traitement par Piqray<sup>MC</sup> serait envisagé pour environ 25 à 75 % de ces patients.

Advenant l'inscription de Piqray<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, l'INESSS prévoit une demande du nombre de tests pour le gène *PIK3CA* de 362, 393 et 417 dans les 3 prochaines années dans l'ensemble du Québec.

Considérant un horizon temporel de 3 ans, les coûts annuels liés à cette analyse sont estimés à 156 848 \$ sur le budget consacré aux analyses de biologie médicale du MSSS. Ces estimations se basent sur la valeur pondérée<sup>10</sup> de l'analyse estimée à 281,09.

Pour plus d'informations concernant cette analyse, veuillez référer à l'extrait d'avis au ministre de Piqray<sup>MC</sup> [[INESSS 2021](#)].

---

<sup>8</sup> Davantage d'informations se trouvent sur le site Web du Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia :

<https://www.chudequebec.ca/patient/maladies,-soins-et-services/m-informer-sur-les-soins-et-services/centre-des-maladies-du-sein-deschenes-fabia.aspx/>

<sup>9</sup> Ces estimations ont été fournies par le laboratoire de pathologie de l'HSS et sont basées sur le nombre de cancers du sein RH+/HER2- diagnostiqués au Québec.

<sup>10</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).

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, Warholak TL, Aizer A, Platt EA, et al. A Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Int J Breast Cancer* 2020;2020:3759179.
- Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(35):3959-77.
- Criscitiello C, Marra A, Curigliano G. PIK3CA Mutation Assessment in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Overview for Oncology Clinical Practice. *Journal of Molecular Pathology* 2021;2:42-54.
- Fusco N, Malapelle U, Fassan M, Marchiò C, Buglioni S, Zupo S, et al. PIK3CA Mutations as a Molecular Target for Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Front Oncol* 2021;11:644737.
- 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.
- Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5)
- INESSS. Validation analytique de tests cliniques effectués par séquençage de nouvelle génération (SNG) en génétique humaine et en oncologie – Recommandations de bonnes pratiques. Rapport rédigé par Catherine Gravel 2021;Québec, Qc:70 p.
- Jacquemetton J, Kassem L, Poulard C, Dahmani A, De Plater L, Montaudon E, et al. Analysis of genomic and non-genomic signaling of estrogen receptor in PDX models of breast cancer treated with a combination of the PI3K inhibitor alpelisib (BYL719) and fulvestrant. *Breast Cancer Res* 2021;23(1):57.
- Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, Tran Dien A, Garberis I, Droin N, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31(3):377-86.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer. NCCN Guidelines 2021;Version 1.2022 - November 24, 2021
- Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol* 2021;22(4):489-98.

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).

Sobhani N, Roviello G, Corona SP, Scaltriti M, Ianza A, Bortul M, et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. J Cell Biochem 2018;119(6):4287-92.

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.*

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**

Une 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).