

Algorithme de traitement systémique
du cancer colorectal métastatique ou
avancé, visée palliative

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Algorithme de traitement systémique du cancer colorectal métastatique ou avancé, visée palliative

Rédaction

Valérie Hindié

Collaboration

Camille Lehuédé

Cathy Gosselin

Coordination scientifique

Jim Boulanger

Direction

Catherine Truchon

Élisabeth Pagé



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Valérie Hindié, Ph. D.

Collaboratrices internes

Camille Lehuédé, Ph. D.

Cathy Gosselin, M. Sc.

Coordonnateur scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Adjointe à la direction

Élisabeth Pagé, Ph. D., M.B.A

Directeur ou directrice

Catherine Truchon, Ph. D.

Repérage de l'information scientifique

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Lolita Haddad

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Catherine Lavoie, révision linguistique

Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN 978-2-550-98203-6 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Algorithme de traitement systémique du cancer colorectal métastatique ou avancé, visée palliative. Rapport en soutien rédigé par Valérie Hindié. Québec, Qc : INESSS; 2024. 37 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^{re} Francine Aubin, hématologue et oncologue médicale, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^{re} Annie Beaudoin, gastroentérologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie)

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO; 2023-2024)

Président

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, professeur titulaire, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

Vice-présidence

D^{re} Julie Beaudet, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

Membres

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

M^{me} Marie-Ève Bédard Dufresne, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie)

M^{me} Marianne Boyer, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^{re} Anne Dagnault, radio-oncologue, CISSS de Chaudière-Appalaches

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif (CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Kevin Jao, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Christopher Lemieux, hématologue et oncologue médical, Centre intégré de cancérologie (CHU de Québec – Université Laval)

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal)

D^{re} Élise Martel, chirurgienne générale, Centre hospitalier de Lanaudière, CISSS de Lanaudière

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria (CUSM)

M^{me} Sophie Paquet, chef de service, hématologie-oncologie, soins palliatifs et fin de vie (CISSS de Chaudière-Appalaches)

M^{me} Mélanie Simard, pharmacienne, Centre intégré de cancérologie (CHU de Québec – Université Laval)

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des auteurs et des experts consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles relatif à l'objet de l'évaluation.

Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ces travaux.

Les intérêts et les rôles déclarés sont mentionnés ci-dessous :

La **D^{re} Annie Beaudoin** a déclaré avoir reçu des compensations pour sa participation à des comités-conseils pour Tahio Pharma, Ipsen et Novartis, ainsi que pour sa participation à des conférences pour Medison de 2020 à 2024 et au congrès de l'ASCO en 2018 et 2020 pour Tahio Pharma.

La **D^{re} Francine Aubin** a déclaré avoir reçu des compensations pour sa participation à des comités-conseils pour Pfizer, Merck et Tahio Pharma, ainsi qu'une participation à des conférences pour Pfizer, Merck et Amgen. Elle a également déclaré participer à une étude financée par Merck en tant qu'investigatrice principale (aucune rémunération personnelle).

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	III
AVERTISSEMENT	V
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	3
1.1 Détermination des sujets traités.....	3
1.1.1 Nouvelle section et mise à jour.....	3
1.1.2 Mise à jour du statut de remboursement des médicaments.....	4
1.2 Stratégie de recherche.....	4
1.2.1 Littérature scientifique	4
1.2.2 Autres sources de repérage de la littérature	5
1.3 Sélection des publications	6
1.4 Extraction et synthèse de l'information scientifique.....	6
1.5 Collecte de données contextuelles et expérientielles et validation scientifique.....	7
1.5.1 Comité consultatif.....	7
1.5.2 Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO; 2023-2024).....	7
2 RÉSULTATS	8
2.1 Pronostic et choix de traitement.....	8
2.2 Trajectoires générales de soins	8
2.3 Algorithmes (niveau 1).....	9
2.3.1 Trajectoire générale	10
2.3.2 Cancer colorectal métastatique ou avancé, visée palliative.....	10
2.3.3 <i>RAS</i> et <i>BRAF</i> type sauvage, cancer primaire au niveau du côlon gauche (de l'angle splénique au rectum).....	11
2.3.4 <i>RAS</i> et <i>BRAF</i> type sauvage, cancer primaire au niveau du côlon droit (du cæcum à l'angle splénique).....	12
2.3.5 <i>RAS</i> muté	13
2.3.6 <i>BRAF</i> mutation V600E	14
2.3.7 dMMR/MSI-H.....	15
2.3.8 Options de chimiothérapie.....	16
2.3.9 Tableaux des médicaments.....	17
2.4 Recommandations pour la pratique clinique (niveau 2)	25
2.4.1 Recommandations générales / principes de traitement.....	25
2.4.2 <i>RAS</i> et <i>BRAF</i> de type sauvage	27
2.4.3 <i>RAS</i> muté	29
2.4.4 <i>BRAF</i> mutation V600E	30
2.4.5 dMMR/MSI-H.....	31

2.4.6	Traitement d'entretien ou pause thérapeutique	33
2.4.7	Patients frêles, âgés ou en présence de comorbidités	33
2.4.8	Suivi.....	33
2.4.9	Protocoles de traitement	34
CONCLUSION		35
RÉFÉRENCES.....		36

RÉSUMÉ

Le cancer colorectal (CCR) prend naissance dans les cellules de la muqueuse du gros intestin et résulte de la transformation de l'épithélium normal du côlon ou du rectum en une lésion précancéreuse, puis en une tumeur infiltrante. Ce processus graduel peut se dérouler sur une période de 10 à 15 ans. Le cancer colorectal est généralement asymptomatique aux stades précoces. Il s'agit du quatrième cancer le plus fréquemment diagnostiqué au pays et la deuxième plus importante cause de décès par cancer.

À la demande du Programme québécois de cancérologie (PQC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a produit une mise à jour du guide et normes – algorithme pour le traitement du cancer colorectal métastatique.

Cet algorithme est un outil d'aide à la décision regroupant l'ensemble des recommandations de l'INESSS et les meilleures données probantes concernant le traitement du CCR sous une forme Web dynamique. Il a été conçu en collaboration avec des cliniciens et il vise à faciliter le travail des professionnels de la santé impliqués dans les trajectoires de soins du CCR. La mise à jour de l'algorithme se fait en continu.

Le format Web de l'algorithme est divisé en trois grands niveaux : les algorithmes qui schématisent la trajectoire de soins (niveau 1), les recommandations pour la pratique clinique (niveau 2) et les données probantes et discussion (niveau 3). Des liens cliquables permettent de naviguer entre les différents niveaux. Ce document présente les niveaux 1 et 2.

Les principaux traitements du CCR avancé ou métastatique (chimiothérapie, thérapies ciblées et immunothérapie) homologués par Santé Canada sont présentés dans l'algorithme avec leur indication et leur statut de remboursement. Les différentes trajectoires de soins (algorithmes; niveau 1) sont présentées selon le statut de certains biomarqueurs (*RAS* et *BRAF*), la localisation du cancer primaire et la présence ou non d'une instabilité microsatellitaire élevée ou d'une déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR/MSI-H) :

- *RAS* et *BRAF* type sauvage, cancer primaire au niveau du côlon gauche (de l'angle splénique au rectum)
- *RAS* et *BRAF* type sauvage, cancer primaire au niveau du côlon droit (du cæcum à l'angle splénique)
- *RAS* muté
- *BRAF* mutation V600E
- dMMR/MSI-H

On y présente la séquence de traitement privilégiée, le cas échéant, ainsi que les autres options disponibles, selon l'intention de traitement.

Les recommandations qui appuient les algorithmes de pratique clinique proposés au niveau 1 sont également présentées dans ce document.

SUMMARY

Systemic Treatment Algorithm for Metastatic or Advanced Colorectal Cancer, Palliative Intent

Colorectal cancer (CRC) originates in the cells of the mucosa of the large intestine and results from the transformation of normal epithelium of the colon or rectum into a precancerous lesion, and then into an invasive tumour. This gradual process can take place over a period of 10 to 15 years. Colorectal cancer is generally asymptomatic in its early stages. It is the fourth most diagnosed cancer in the country and the second leading cause of cancer-related death.

At the request of the Programme québécois de cancérologie (PQC) of the Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) has produced an update of the algorithm for the treatment of metastatic colorectal cancer.

This algorithm is a decision-making tool containing all of INESSS's recommendations and the best available evidence regarding the treatment of CRC in a dynamic web format. It was developed in collaboration with clinicians and is intended to facilitate the work of healthcare professionals involved in CRC care pathways. The algorithm is updated on an ongoing basis.

The web format of the algorithm is divided into three main levels: the algorithms which map the care pathways (level 1), the recommendations for clinical practice (level 2), and the evidence and discussion (level 3). Clickable links can be used to navigate between the different levels. This document presents levels 1 and 2.

The main treatments for advanced or metastatic CRC (chemotherapy, targeted therapies, and immunotherapy) approved by Health Canada are presented in the algorithm with their indication and reimbursement status. The different care pathways (algorithms; level 1) are presented according to the status of certain biomarkers (*RAS* and *BRAF*), the location of the primary cancer, and the presence or absence of high microsatellite instability or deficiency in the mismatch repair system (dMMR/MSI-H):

- *RAS* and *BRAF* wild-type, primary cancer in the left colon (from the splenic flexure to the rectum)
- *RAS* and *BRAF* wild-type, primary cancer in the right colon (from the cecum to the splenic flexure)
- *RAS* mutated
- *BRAF* V600E mutation
- dMMR/MSI-H

The preferred treatment sequence is presented, where applicable, as well as other available options, according to the treatment intent.

The recommendations supporting the proposed clinical practice algorithms at level 1 are also provided in this document.

AVERTISSEMENT

Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de l'[algorithme](#).

INTRODUCTION

Données épidémiologiques québécoises, canadiennes et nord-américaines

Au Canada, le cancer colorectal (CCR) représente le quatrième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième plus importante cause de décès par cancer [Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, 2023]. La Société canadienne du cancer estime que 24 100 nouveaux cas de cancer colorectal (CCR) auraient été diagnostiqués et 9 300 décès auraient été enregistrés en 2023 au Canada [Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, 2023]. Les données canadiennes indiquent que deux tiers des diagnostics de CCR sont des cancers du côlon et le reste, des cas de cancer du rectum et de la jonction rectosigmoïde [Statistique Canada, 2023]. Le Registre québécois du cancer a rapporté 6 064 cas de CCR et 2 331 décès attribuables à cette maladie en 2021 au Québec [MSSS, 2024].

Le CCR apparaît plus souvent chez les personnes âgées, avec 67 % des cas diagnostiqués chez les 65 ans et plus, et plus de la moitié (54 %) chez les 50-74 ans (projetés pour l'année 2023) [Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, 2023]. Le taux d'incidence annuel projeté du CCR au pays, de 51,1 nouveaux cas pour 100 000 personnes, est plus élevé chez les hommes (sexe masculin) que chez les femmes (sexe féminin) (60,5 contre 42,7 nouveaux cas pour 100 000 personnes; année 2023) [Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, 2023].

Selon les données du SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*, États-Unis, 2017-2021), l'âge médian au diagnostic est de 66 ans (côlon : 68 ans, rectum : 62 ans) [NCI, 2024a]. La survie relative à 5 ans des patients atteints d'un CCR est de 65 % et elle diminue légèrement avec l'âge pour atteindre 54,7 % chez les personnes âgées de 75 ans et plus (SEER, 2014-2020) [NCI, 2024b]. La survie à 5 ans est de 15,7 % en cas de maladie métastatique.

Description succincte de la maladie

La majorité des CCR sont des adénocarcinomes qui résultent de la prolifération aberrante des cellules épithéliales de la muqueuse du gros intestin [Hossain *et al.*, 2022]. L'accumulation de mutations génétiques somatiques et/ou germinales (le plus souvent ponctuelles, mais aussi des réarrangements chromosomiques) a pour conséquence la transformation de l'épithélium normal du côlon ou du rectum en une lésion précancéreuse (adénomateuse), puis en une tumeur infiltrante (adénocarcinome) [Alzahrani *et al.*, 2021]. Ce processus graduel se déroule sur une période de 10 à 15 ans. Pendant cette période, la tumeur peut envahir les tissus adjacents (la couche musculaire et la séreuse) et peut s'étendre à différents organes distants, le foie étant l'organe le plus fréquemment touché. Le CCR est généralement asymptomatique aux stades précoces et reste non diagnostiqué jusqu'aux stades avancés, où le pronostic devient défavorable [Argilés *et al.*, 2020]. Les symptômes les plus fréquents associés au cancer colorectal sont la présence de sang dans les selles, un changement dans les habitudes intestinales, la fatigue, une perte d'appétit et des douleurs abdominales [Alzahrani *et al.*, 2021].

Des lésions synchrones du cancer primaire peuvent être présentes dans 3,6 % des cas, avec des profils histologiques et des stades de développement identiques ou différents [Argilés *et al.*, 2020]. Des lésions métachrones peuvent survenir dans 3 % des cas dans les 5 ans qui suivent la chirurgie et dans 9 % des cas après plusieurs décennies.

Algorithmes de l'INESSS

Les différents guides et normes – algorithmes proposés – sont destinés à faciliter la prise de décisions concernant les soins en oncologie, dispensés par les médecins, les infirmières et les pharmaciens, et à uniformiser la pratique entre les établissements du Québec. Ils sont présentés dans une forme Web qui favorise leur mise à jour et qui tient compte des récents développements pour la prise en charge du cancer. L'enrichissement des algorithmes est fait selon un processus continu fondé sur l'examen critique des meilleures données probantes disponibles, ce qui permet l'élaboration de recommandations avec la participation des experts du Québec dans le domaine du cancer.

L'objectif plus particulier de ce document est de définir la trajectoire de traitement des personnes atteintes d'un cancer colorectal avancé ou métastatique en privilégiant les options thérapeutiques les plus pertinentes, disponibles et adaptées au contexte québécois, ainsi que leur séquence optimale selon le statut des biomarqueurs d'intérêt pour la maladie. Les étapes en amont du continuum de soins, soit la prévention, le dépistage, l'investigation et le diagnostic, ne seront pas abordées directement dans ce document, de même que la prise en charge des patients lorsqu'ils sont orientés vers une chirurgie. Cependant, différentes sections de l'algorithme seront ajoutées selon les besoins cliniques décelés.

Comment utiliser l'algorithme

Le contenu de l'algorithme est divisé en 3 niveaux d'information. Le premier niveau fournit un aperçu global du thème abordé dans lequel l'information est schématisée sous la forme d'arbres décisionnels répondant aux besoins de la pratique québécoise ([Algorithmes](#)). Le deuxième niveau correspond aux recommandations qui soutiennent la pratique clinique ([Recommandations](#)). Enfin, le troisième et dernier niveau d'information (Données probantes et discussion) comprend une synthèse des principales données probantes disponibles et des éléments de discussion qui appuient les algorithmes et les recommandations formulées. Cette section permettra au lecteur d'évaluer la qualité et les répercussions cliniques des données probantes qui soutiennent les recommandations. Ce dernier niveau ne figure pas dans le présent document.

Divers liens cliquables (caractères bleus) ont été intégrés dans la structure des algorithmes disponibles sur le Web afin de guider le lecteur vers les énoncés de recommandations correspondants. Des liens cliquables ont aussi été associés aux recommandations avec la mention « détails »; ils permettent de faire le pont vers les données probantes et les discussions. L'absence de cette mention signifie qu'une synthèse des données appuyant la recommandation n'a pas été élaborée. Ainsi, à partir d'un thème dans un algorithme, il est possible de naviguer rapidement entre chacun des niveaux d'information.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Détermination des sujets traités

1.1.1 Nouvelle section et mise à jour

La mise à jour périodique des guides et normes – algorithmes d’investigation, de traitement et de suivi – est un processus essentiel pour maintenir la validité des recommandations. À cette fin, de nouvelles sections ou des mises à jour de sections déjà présentes sont régulièrement élaborées et publiées.

Le processus est divisé en trois étapes : 1) la détermination des sujets à mettre à jour ou l’évaluation de la pertinence d’une mise à jour; 2) l’évaluation des principales données probantes disponibles; et 3) la formulation d’une nouvelle recommandation ou la modification d’une recommandation existante, avec ou sans élaboration de la preuve.

La détermination des sujets à traiter provient de différentes sources (p. ex., Comité de l’évolution des pratiques en oncologie [CEPO], cliniciens, Programme québécois de cancérologie, nouvelles publications, principaux guides de pratique, résumés de congrès). Par la suite, ils sont examinés afin d’évaluer la pertinence de faire une mise à jour ou d’élaborer une nouvelle section. La publication de la mise à jour des recommandations est indiquée dans l’algorithme par une étiquette visuelle « Mise à jour – date MM-AAAA » afin d’en faciliter le repérage.






Pour chacun des sujets abordés, les questions générales suivantes en lien avec la dimension clinique guident les travaux d’évaluation.

- Quelles sont l’efficacité et l’innocuité des traitements / interventions évalués selon les meilleures données disponibles?
- Quelles sont la prise en charge et la séquence optimales des traitements / interventions dans le contexte québécois?
- Quelles sont les recommandations des principales sociétés savantes et organisations?

Des questions plus ciblées, propres aux sections élaborées, ont pu être formulées selon les sujets abordés.

1.1.2 Mise à jour du statut de remboursement des médicaments

Le statut de remboursement des médicaments est mis à jour périodiquement en fonction de leur processus d'homologation par [Santé Canada](#) et d'évaluation par l'INESSS et selon leur inscription ou non aux listes de médicaments de la RAMQ. Les tableaux des médicaments et des indications sont alors mis à jour selon le code de couleur suivant :

	Inscrit aux listes des médicaments pour cette indication au Québec.
	Valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS, surseoir à la décision du ministre, non inscrit aux listes des médicaments au Québec.
	En cours d'évaluation à l'INESSS, non inscrit aux listes des médicaments au Québec.
	Indication reconnue par Santé Canada, non évalué par l'INESSS, non inscrit aux listes des médicaments au Québec.
	Valeur thérapeutique évaluée et non reconnue par l'INESSS, non inscrit aux listes des médicaments au Québec.

L'approche, les modalités et les processus d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription à l'INESSS se [trouvent ici](#).

1.2 Stratégie de recherche

1.2.1 Littérature scientifique

La stratégie de recherche et le repérage de la littérature scientifique ont été réalisés pour certaines sections ou questions particulières en collaboration avec un conseiller en information scientifique. La recherche de l'information scientifique a été effectuée en consultant, notamment, les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et Cochrane Database of Systematic Reviews de la collection EBM Reviews. La recherche s'est limitée aux articles publiés en français ou en anglais. Le repérage d'articles comparables à ceux sélectionnés a été réalisé à l'aide de la fonction « *similar articles* » dans l'interface PubMed. Le moment ainsi que les stratégies de recherche employées varient en fonction des sujets abordés dans l'algorithme.

La liste des références des publications retenues a également été consultée afin de permettre le repérage d'études pertinentes que la stratégie de recherche de la littérature aurait pu omettre.

1.2.2 Autres sources de repérage de la littérature

D'autres sources de repérage de la littérature ont été consultées telles que les sites Web des agences, organismes, associations et établissements. Le tableau suivant fait état des sources les plus fréquemment consultées. Les sites examinés varient en fonction du thème abordé, et la recherche ne se limite pas exclusivement à ceux présentés dans le tableau. Seuls les guides de pratique clinique les plus récents et pertinents sont retenus. Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont été interrogés.

Autres sources de repérage de la littérature

SOURCES	
Internationale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Guidelines International Network (G-I-N) (www.g-i-n.net) ▪ Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) (https://www.sitcancer.org)
Québec	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) (https://www.geoq.info/) ▪ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) (https://www.inesss.qc.ca/)
Canada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agence des médicaments du Canada (AMC/CDA) (https://www.cadth.ca/fr) ▪ Alberta Health Services (AHS) (http://www.albertahealthservices.ca/) ▪ BC Cancer (http://www.bccancer.bc.ca/) ▪ BC Guidelines (https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines) ▪ Cancer Care Ontario (CCO) (https://www.cancercareontario.ca/fr) ▪ Canadian Association of Gastroenterology (https://www.cag-acg.org/) ▪ Société canadienne du cancer (SCC) (http://www.cancer.ca/fr) ▪ Santé Canada (https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/?lang=fre)
États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ American College of Gastroenterology (https://gi.org/) ▪ American Society of Clinical Oncology (ASCO) (http://www.asco.org/) ▪ ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/) ▪ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (http://www.nccn.org/) ▪ National Cancer Institute (NCI) (https://www.cancer.gov) ▪ U. S. Food and Drug Administration (FDA) (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/)
Europe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (https://www.eortc.org/) ▪ European Society for Medical Oncology (ESMO) (http://www.esmo.org/)
France	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Haute Autorité de santé (HAS) (http://www.has-sante.fr) ▪ Institut national du cancer (INCa) (http://www.e-cancer.fr/) ▪ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) (https://www.snfge.org/tncd)
Royaume-Uni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (http://www.nice.org.uk)
Australie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer Australia (http://canceraustralia.gov.au/)

1.3 Sélection des publications

La sélection des publications a été effectuée par un professionnel scientifique en privilégiant celles qui correspondaient au meilleur niveau de preuve disponible. La qualité des articles a été évaluée de façon qualitative en mettant l'accent sur les méthodologies employées. Les principales limites méthodologiques importantes pour l'interprétation des résultats ont été rapportées et accompagnent la description des études concernées.

Les revues systématiques avec ou sans méta-analyse, les essais cliniques à répartition aléatoire (randomisés) (ECR), les études prospectives comparatives (EPC) et rétrospectives ont généralement été retenus. Les études cliniques en cours, les résumés de conférence et les affiches ont généralement été exclus. Les études de cas sont exclues. La sélection des études pour répondre à chaque question a été effectuée selon les critères PICOTS (population ciblée, interventions, comparateurs, résultats, moment, contexte), en fonction de chacun des thèmes abordés.

1.4 Extraction et synthèse de l'information scientifique

L'extraction de l'information recensée a été réalisée par un professionnel scientifique responsable du dossier et ces données ont été validées par un second professionnel scientifique. Les lignes directrices ont été extraites telles que publiées¹, et celles rédigées en anglais ont été traduites en français (traduction libre). La force des recommandations et la qualité de la preuve (selon l'organisation citée) ont été présentées lorsque l'information était disponible. L'ensemble de la preuve scientifique a ensuite été regroupé par thèmes et synthétisé sous la forme de documents de travail contenant des propositions de recommandations.

Les recommandations, adaptées selon la pratique clinique québécoise, sont formulées à partir des meilleures données probantes disponibles et elles ne prennent généralement pas en considération les aspects qui se rapportent aux retombées sur le système de santé (économiques et organisationnels).

¹ Bien que l'INESSS préconise l'emploi d'une formulation neutre dans la production de ses documents, l'extraction des textes tels que publiés et leur traduction subséquente sont susceptibles de conduire à l'introduction de termes pouvant comporter des marques de genre relatives à des personnes.

1.5 Collecte de données contextuelles et expérientielles et validation scientifique

1.5.1 Comité consultatif

Des cliniciens ont accompagné l'INESSS dans la réalisation des travaux afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré. À cette fin, les cliniciens ont été invités à :

- se prononcer sur les sujets abordés;
- se prononcer sur les questions d'évaluation;
- prendre connaissance des résultats de la revue de la littérature;
- fournir de l'information contextuelle et expérientielle.

Les documents de travail ont été partagés avec les cliniciens afin de recueillir dans un premier temps leur vision des besoins cliniques et, par la suite, de comparer et de débattre à propos de l'information et des recommandations sélectionnées lors de l'extraction des données scientifiques. Ces échanges ont permis de recueillir les données expérientielles et contextuelles nécessaires à l'élaboration des recommandations et des algorithmes. Les membres du comité consultatif sont présentés dans les pages liminaires.

1.5.2 Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO; 2023-2024)

Le CEPO s'appuie sur les meilleures données scientifiques disponibles ainsi que sur l'expertise et l'expérience de ses membres pour soutenir l'optimisation et la standardisation de la pratique clinique québécoise en oncologie et ainsi offrir de meilleurs soins aux patients soupçonnés ou atteints de cancer à travers la province. Ce comité multidisciplinaire a participé activement à l'élaboration de l'algorithme sur le traitement du cancer colorectal métastatique en émettant des commentaires et en soulignant des enjeux cliniques et organisationnels. Les membres se sont prononcés sur la pertinence des questions d'évaluation, puis sur les critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature considérée et des données recueillies par l'INESSS. Ils ont contribué à l'analyse et à l'appréciation de la preuve scientifique en commentant la revue de littérature de l'INESSS, en fournissant de l'information contextuelle et expérientielle en lien avec l'objet d'évaluation et en repérant les barrières et les éléments facilitants au sein de la prestation de soins et services dans le contexte québécois. Le CEPO a révisé et entériné les recommandations et les éléments de discussion qui s'y rapportent. Les membres de ce comité sont présentés dans les pages liminaires.

2 RÉSULTATS

2.1 Pronostic et choix de traitement

Le pronostic repose essentiellement sur le stade de la maladie, selon la classification *Tumor, nodes and metastases* (TNM), 8^e édition, basée sur l'étendue de la maladie, y compris la taille de la tumeur, l'atteinte de ganglions lymphatiques ainsi que la présence de métastases [Jessup *et al.*, 2017]. D'autres facteurs ont un effet défavorable sur le pronostic tels que la présence de mutations dans les gènes *BRAF* et *RAS* et la localisation du cancer primaire [Arnold *et al.*, 2017; Richman *et al.*, 2009].

Le statut sauvage ou muté des gènes *RAS* et *BRAF*, la localisation de la tumeur, ou la présence d'une instabilité microsatellitaire élevée ou d'une déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR/MSI-H) offrent des possibilités de traitements additionnels à différents moments dans le parcours de soins du patient.

2.2 Trajectoires générales de soins

Le premier élément qui guidera la trajectoire de soins du patient atteint d'un cancer colorectal (CCR) métastatique est le statut des gènes *RAS* et *BRAF*. La localisation de la tumeur primaire (côlon gauche et rectum ou côlon droit) va également jouer un rôle pour les tumeurs dont le statut de ces deux gènes est sauvage. L'âge du patient, la présence de comorbidités et son statut de performance selon l'ECOG vont déterminer l'admissibilité du patient à recevoir une polychimiothérapie en association avec une thérapie ciblée. Enfin, en présence d'une dMMR/MSI-H, le patient sera admissible à une immunothérapie en 1^{re} intention.

Ainsi, la trajectoire pour le traitement systémique de la maladie métastatique se divise en cinq trajectoires en fonction de ces biomarqueurs et de la localisation du cancer primaire :

- *RAS* et *BRAF* type sauvage, cancer primaire au niveau du côlon gauche (de l'angle splénique au rectum);
- *RAS* et *BRAF* type sauvage, cancer primaire au niveau du côlon droit (du cæcum à l'angle splénique);
- *RAS* muté;
- *BRAF* mutation V600E;
- dMMR/MSI-H.

La séquence de traitement privilégiée est également indiquée, le cas échéant. De plus, la trajectoire générale de ces patients se divise en différentes intentions de traitement successives, ainsi que la possibilité de recevoir un traitement d'entretien chez les patients qui ont présenté une réponse ou une stabilisation de la maladie avec l'administration en 1^{re} intention d'une polychimiothérapie en association ou non avec une thérapie ciblée.

La réponse à un traitement systémique est évaluée par une imagerie, le plus souvent une tomodensitométrie (TDM). Le traitement en cours peut alors être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, selon la tolérance au traitement.

L'échec d'un traitement qui se manifeste par une progression de la maladie va justifier le passage à l'intention de traitement suivante.

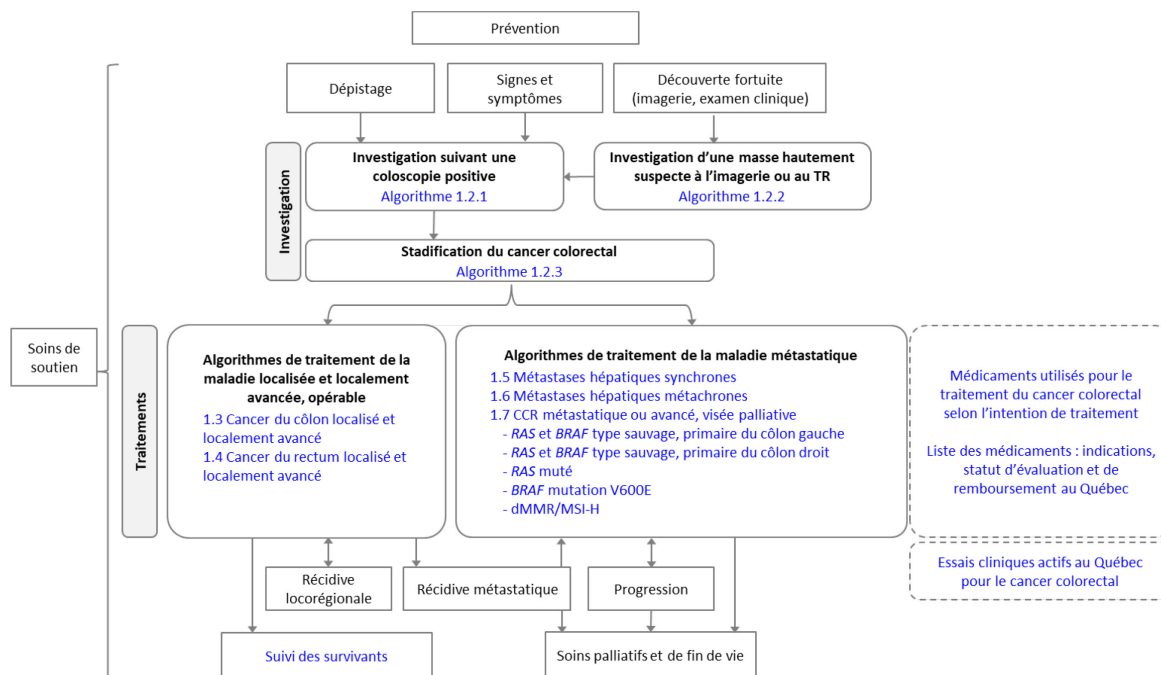
À tout moment dans la trajectoire de soins, le patient peut choisir de cesser les traitements pour recevoir les meilleurs soins de soutien.

2.3 Algorithmes (niveau 1)

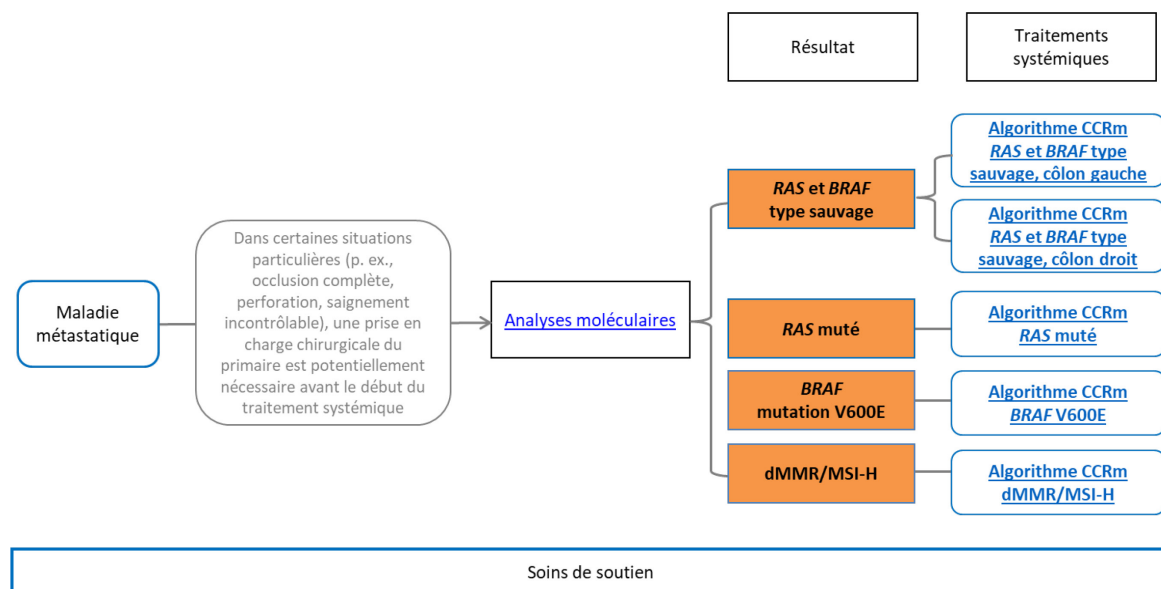
Les algorithmes représentent les étapes de la trajectoire de soins selon le statut des biomarqueurs, la localisation de la tumeur et l'intention de traitement. Enfin, un tableau regroupant les médicaments utilisés pour le traitement systémique du CCR selon l'intention de traitement (avec leur statut de remboursement) est présenté.

- [Trajectoire générale](#)
- [Cancer colorectal métastatique ou avancé, visée palliative](#)
- [RAS et BRAF type sauvage, cancer primaire au niveau du côlon gauche \(de l'angle splénique au rectum\)](#)
- [RAS et BRAF type sauvage, cancer primaire au niveau du côlon droit \(du cæcum à l'angle splénique\)](#)
- [RAS muté](#)
- [BRAF mutation V600E](#)
- [dMMR/MSI-H](#)
- [Options de chimiothérapie](#)
- [Tableaux des médicaments](#)

2.3.1 Trajectoire générale

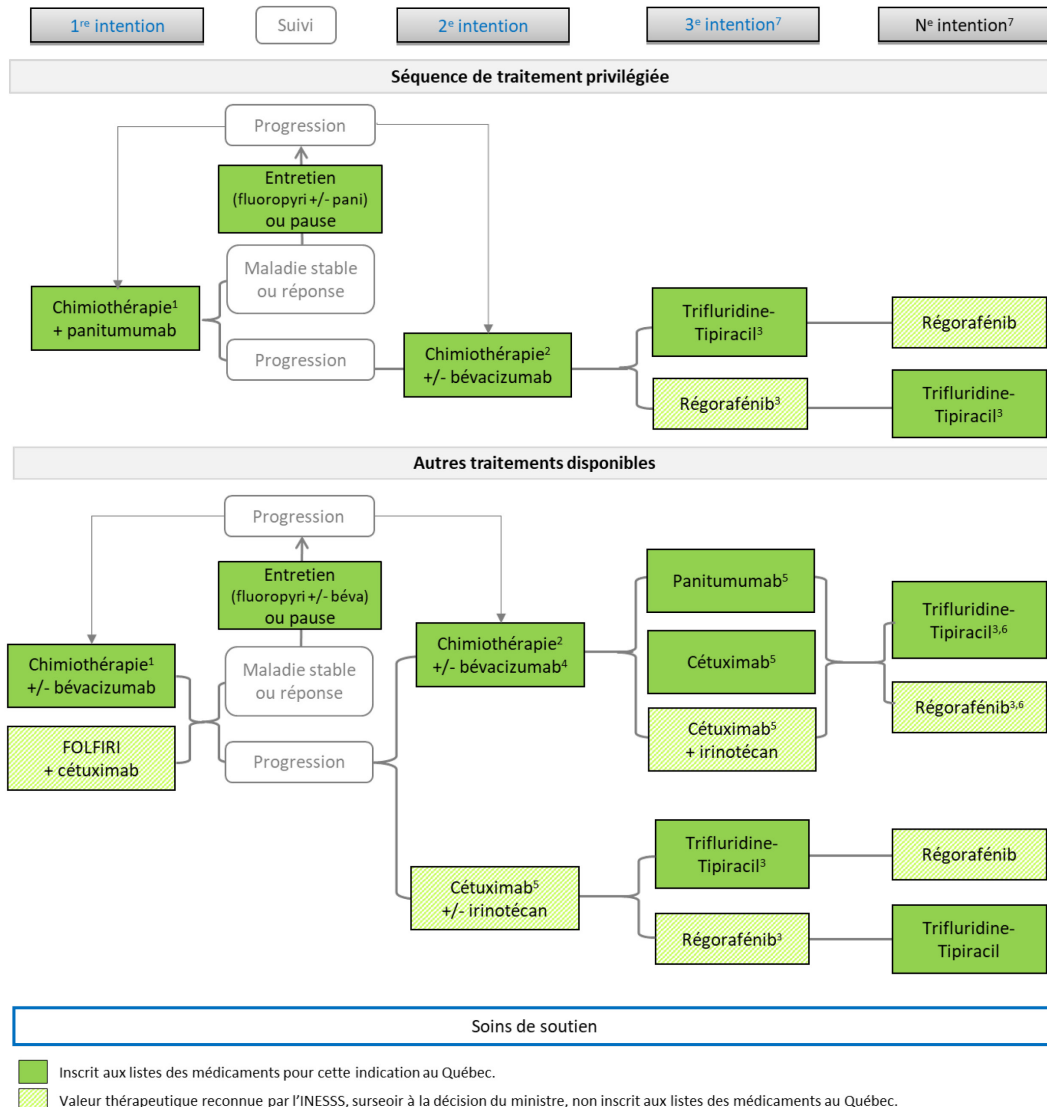


2.3.2 Cancer colorectal métastatique ou avancé, visée palliative



Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de l'[algorithme](#).

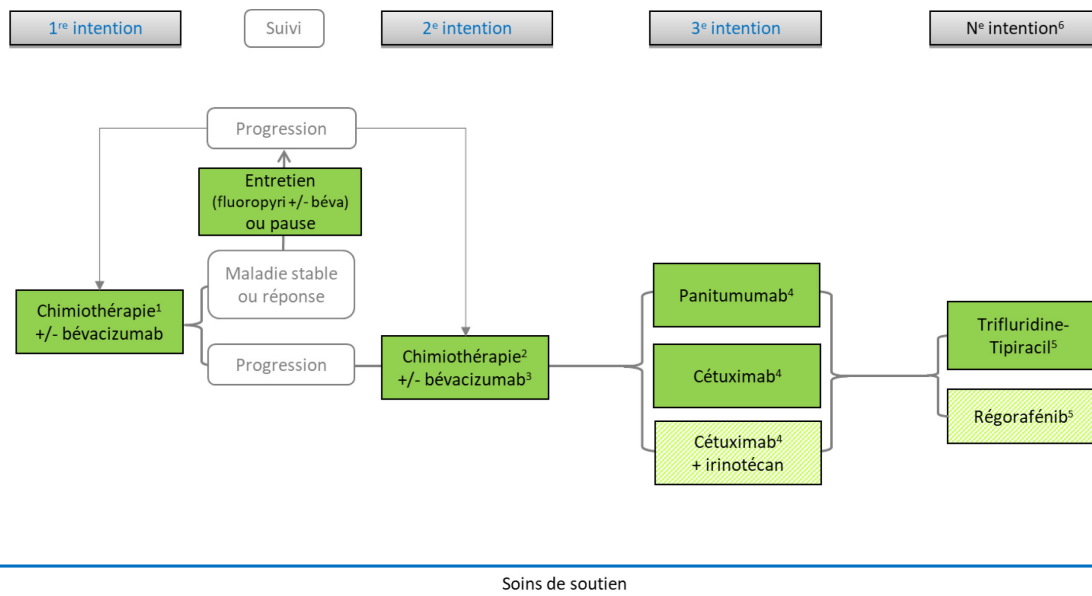
2.3.3 RAS et BRAF type sauvage, cancer primaire au niveau du côlon gauche (de l'angle splénique au rectum)



1. Un doublet de [chimiothérapie](#) en association avec un anti-EGFR est à privilégier.
2. Chez les patients ayant reçu une ChT à base d'oxaliplatine en première intention, une ChT à base d'irinotécan est recommandée en deuxième intention, et inversement.
3. Le trifluridine-tipiracil est privilégié par rapport au régorafénib en raison d'un meilleur profil de tolérance.
4. Le bévacizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps anti-VEGF, si celui-ci a été administré pour le traitement du CCRm.
5. Le panitumumab est privilégié par rapport au cétuximab en raison d'un meilleur profil de tolérance. Le cétuximab et le panitumumab ne sont pas autorisés à la suite d'un échec à un anticorps anti-EGFR si celui-ci a été administré pour le traitement du CCRm.
6. En cas de progression sous trifluridine-tipiracil, le régorafénib peut être administré et inversement.
7. Il existe d'autres options non homologuées et non remboursées au Québec.

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de l'[algorithme](#).

2.3.4 RAS et BRAF type sauvage, cancer primaire au niveau du côlon droit (du cæcum à l'angle splénique)



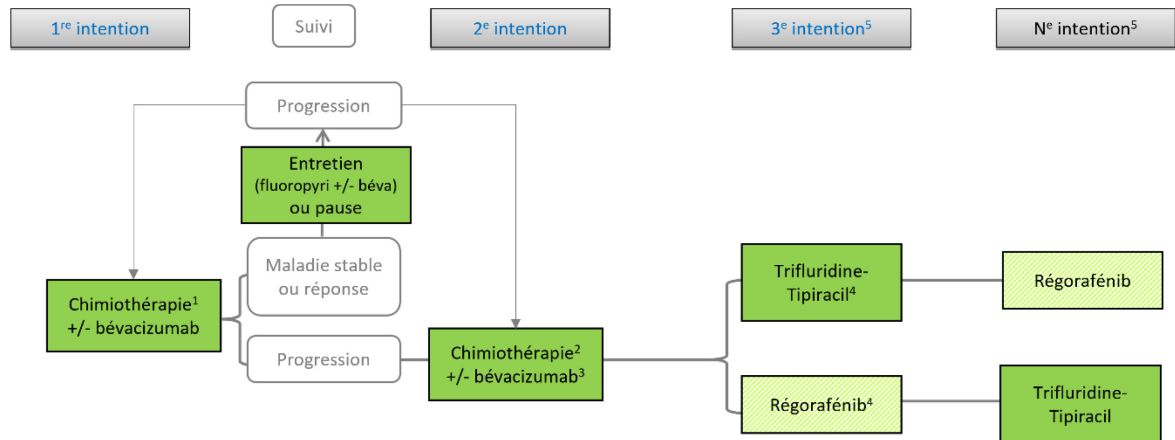
 Inscrit aux listes des médicaments pour cette indication au Québec.

 Valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS, surseoir à la décision du ministre, non inscrit aux listes des médicaments au Québec.

1. Un doublet de [chimiothérapie](#) en association avec le bévacicumab est à privilégier.
2. Chez les patients ayant reçu une ChT à base d'oxaliplatine en première intention, une ChT à base d'irinotécan est recommandée en deuxième intention, et inversement.
3. Le bévacicumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps anti-VEGF, si celui-ci a été administré pour le traitement du CCRm.
4. Le panitumumab est privilégié par rapport au cétuximab en raison d'un meilleur profil de tolérance. Le cétuximab et le panitumumab ne sont pas autorisés à la suite d'un échec à un anticorps anti-EGFR si celui-ci a été administré pour le traitement du CCRm.
5. Le trifluridine-tipiracil est privilégié par rapport au régorafénib en raison d'un meilleur profil de tolérance. En cas de progression sous trifluridine-tipiracil, le régorafénib peut être administré et inversement.
6. Il existe d'autres options non homologuées et non remboursées au Québec.

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de [l'algorithme](#).

2.3.5 RAS muté



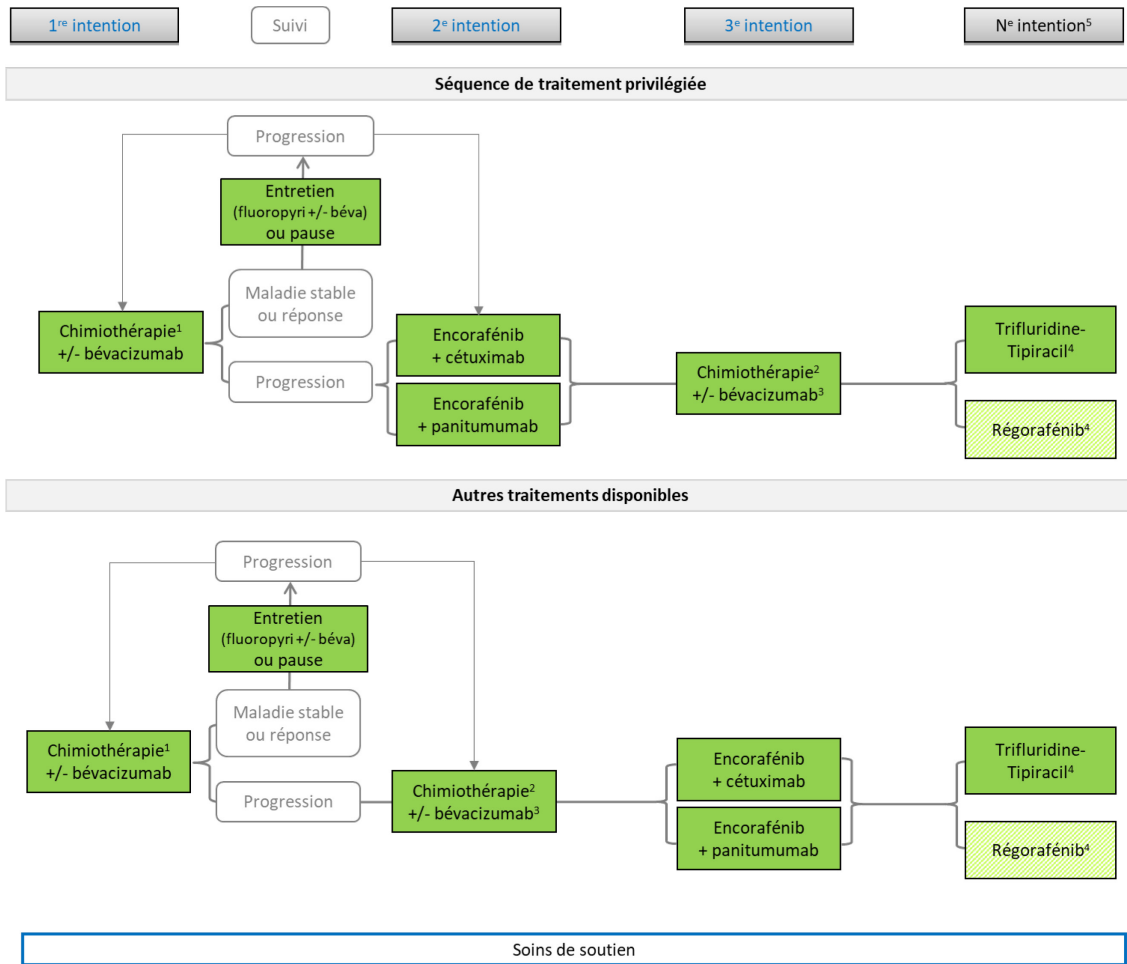
Soins de soutien

- Inscrit aux listes des médicaments pour cette indication au Québec.
- Valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS, surseoir à la décision du ministre, non inscrit aux listes des médicaments au Québec.

1. Un doublet de [chimiothérapie](#) en association avec le bévaccizumab est à privilégier.
2. Chez les patients ayant reçu une ChT à base d'oxaliplatine en première intention, une ChT à base d'irinotécan est recommandée en deuxième intention, et inversement.
3. Le bévaccizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps anti-VEGF, si celui-ci a été administré pour le traitement du CCRm.
4. Le trifluridine-tipiracil est privilégié par rapport au régorafénib en raison d'un meilleur profil de tolérance.
5. Il existe d'autres options non homologuées et non remboursées au Québec.

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de l'[algorithme](#).

2.3.6 BRAF mutation V600E



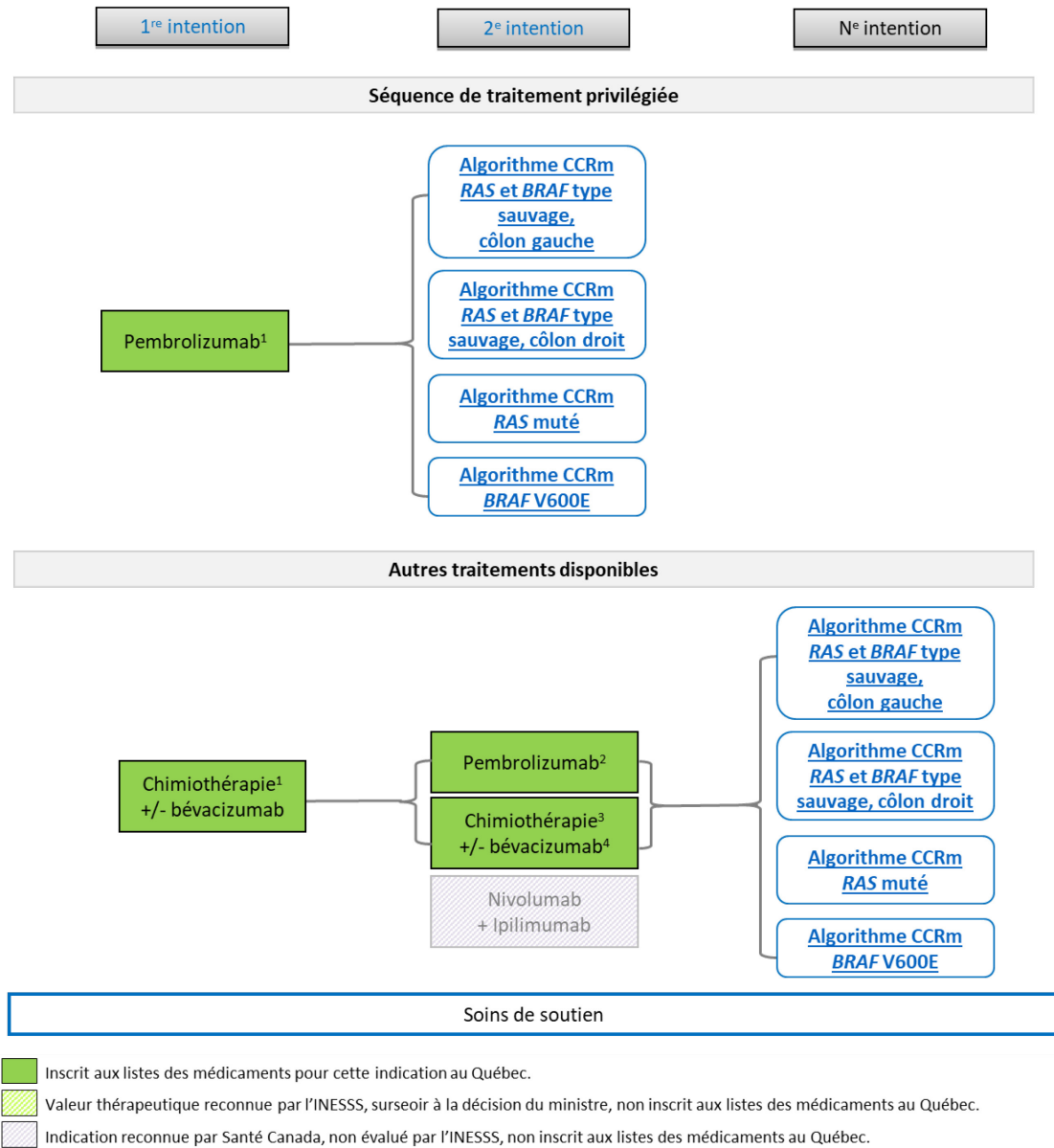
■ Inscrit aux listes des médicaments pour cette indication au Québec.

▨ Valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS, surseoir à la décision du ministre, non inscrit aux listes des médicaments au Québec.

1. Un doublet de [chimiothérapie](#) en association avec le bévécizumab est à privilégier.
2. Chez les patients ayant reçu une ChT à base d'oxaliplatine en première intention, une ChT à base d'irinotécan est recommandée pour cette intention, et inversement.
3. Le bévécizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps anti-VEGF, si celui-ci a été administré pour le traitement du CCRm.
4. Le trifluridine-tipiracil est privilégié par rapport au régorafénib en raison d'un meilleur profil de tolérance. En cas de progression sous trifluridine-tipiracil, le régorafénib peut être administré et inversement.
5. Il existe d'autres options non homologuées et non remboursées au Québec.

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de [l'algorithme](#).

2.3.7 dMMR/MSI-H



1. Le pembrolizumab est le traitement à privilégier en première intention à moins d'une contre-indication. Si une immunothérapie ne peut être administrée, un doublet de [chimiothérapie](#) en association avec le bévacizumab est à privilégier.
2. Le pembrolizumab est autorisé chez les personnes qui ne l'ont pas reçu en première intention.
3. Chez les patients ayant reçu une ChT à base d'oxaliplatine à l'intention de traitement précédente, une ChT à base d'irinotécan est recommandée pour cette intention, et inversement.
4. Le bévacizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps anti-VEGF, si celui-ci a été administré pour le traitement du CCRm.

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de l'[algorithme](#).

2.3.8 Options de chimiothérapie

À privilégier

Doublet de chimiothérapie

- FOLFOX ou FOLFIRI
- CAPOX

Option : ajout du bévacizumab ou d'un anti-EGFR (*RAS* et *BRAF* type sauvage)

Patients âgés, frêles, présence de comorbidité

Fluoropyrimidine

- 5-FU
- Capécitabine

Option : ajout du bévacizumab

Traitement intensif

Triplet de chimiothérapie

- FOLFIRINOX
- FOLFOXIRI

Option : ajout du bévacizumab

Contre-indication au 5-FU

Monochimiothérapie ou doublet de chimiothérapie

- TOMOX ou TOMIRI
- IROX
- Raltitrexed
- Irinotécan

Option : ajout du bévacizumab ou d'un anti-EGFR

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de [l'algorithme](#).

2.3.9 Tableaux des médicaments

Médicaments utilisés pour le traitement du CCR selon l'intention de traitement (statut de remboursement provenant des listes des médicaments de la RAMQ (en date du [4 juillet 2024](#)))

Intention	Statut de RAS et de BRAF			Autres biomarqueurs	
	RAS et BRAF type-sauvage	RAS muté	BRAF V600E	dMMR/MSI-H	Fusion d'un gène NTRK
Métastatique					
1 ^{re}	Chimiothérapie ± bévacizumab	Chimiothérapie ± bévacizumab	Chimiothérapie ± bévacizumab	Pembrolizumab	Entrectinib
	Chimiothérapie + panitumumab			Chimiothérapie ± bévacizumab	Larotrectinib
	FOLFIRI + cétuximab				
Entretien					
Entretien	Chimiothérapie ± bévacizumab	Chimiothérapie ± bévacizumab	Chimiothérapie ± bévacizumab		
	Chimiothérapie ± panitumumab				
2^e					
2 ^e	Chimiothérapie ± bévacizumab	Chimiothérapie ± bévacizumab	Encorafénib + cétuximab	Pembrolizumab	
	Cétuximab ± irinotécan		Encorafénib + panitumumab	Chimiothérapie ± bévacizumab	
			Chimiothérapie ± bévacizumab	Nivolumab + ipilimumab	
				<i>Si BRAF V600E, voir les options de 2^e intention dans la colonne appropriée</i>	
3^e et plus					
3 ^e et plus	Panitumumab	Trifluridine-tipiracil	Encorafénib + cétuximab	<i>Si RAS et BRAF de type sauvage, voir les options de 3^e intention et plus dans la colonne appropriée</i>	

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de [l'algorithme](#).

Intention	Statut de RAS et de BRAF			Autres biomarqueurs	
	RAS et BRAF type-sauvage	RAS muté	BRAF V600E	dMMR/MSI-H	Fusion d'un gène NTRK
	Cétuximab	Régorafénib	Encorafénib + panitumumab	Si RAS muté, voir les options de 3 ^e intention et plus dans la colonne appropriée	
	Trifluridine-tipiracil	Chimiothérapie ± bévacizumab	Trifluridine-tipiracil	Si BRAF V600E, voir les options de 3 ^e intention et plus dans la colonne appropriée	
	Régorafénib		Régorafénib		
	Cétuximab ± irinotécan		Chimiothérapie ± bévacizumab		
	Chimiothérapie ± bévacizumab				

BRAF : B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; dMMR/MSI-H : mismatch repair deficient or microsatellite instability-high; NTRK : neurotrophic tyrosine receptor kinase; RAS : rat sarcoma viral oncogene.

Légende :

- : Inscrit aux listes des médicaments pour cette indication au Québec
- : Valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS, surseoir à la décision du ministre, non inscrit aux listes des médicaments au Québec
- : En cours d'évaluation à l'INESSS, non inscrit aux listes des médicaments au Québec
- : Indication reconnue par Santé Canada, non évalué par l'INESSS, non inscrit aux listes des médicaments au Québec
- : Valeur thérapeutique évaluée et non reconnue par l'INESSS, non inscrit aux listes des médicaments au Québec

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de l'[algorithme](#).

Liste des médicaments, leurs indications et leur statut d'évaluation et de remboursement au Québec selon [les listes des médicaments de la RAMQ, en date du 4 juillet 2024](#)

Médicaments	Extrait d'avis au ministre	Recommandation de l'INESSS	Décision du ministre*
Chimiothérapie			
Trifluridine / tipiracil (LONSURF^{MC}) 3 ^e intention ou plus	Extrait d'avis (6 juin 2018)	Inscription - avec conditions	Inscrire aux listes des médicaments d'exception
	<p>En monothérapie, pour le traitement du cancer colorectal métastatique chez les personnes présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 ainsi qu'un échec aux thérapies suivantes, à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une chimiothérapie à base d'irinotécan et d'une fluoropyrimidine; et - une chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'une fluoropyrimidine; et - un traitement incluant le bévacizumab; et - en présence d'un gène <i>RAS</i> non muté, un traitement incluant le panitumumab ou le cétuximab. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.</p>		
Immunothérapie			
Pembrolizumab (KEYTRUDA^{MC}) 1 ^{re} , 2 ^e intention ou plus	Extrait d'avis (9 juin 2021)	Inscription - avec conditions	Inscrire aux listes des médicaments d'exception
	<p>En monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR/MSI-H), et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.</p> <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. Un maximum de 35 cycles de pembrolizumab est autorisé.</p> <p>Un retraitement par le pembrolizumab est autorisé chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement après 35 cycles; ou - ayant arrêté le traitement après avoir présenté une réponse complète, selon les critères iRECIST, après un minimum de 8 cycles de traitement comprenant au moins 2 cycles de traitement au-delà de la déclaration initiale de la réponse complète; et - dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement. 		

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de l'[algorithme](#).

Médicaments	Extrait d'avis au ministre	Recommandation de l'INESSS	Décision du ministre*
	La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement d'un cancer colorectal.		
Nivolumab (OPDIVO^{MC}) 2 ^e intention	Non évalué par l'INESSS	Non évalué par l'INESSS	Indication reconnue par Santé Canada*
	En association avec l'ipilimumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique présentant une instabilité microsatellitaire haute (IMS-H) ou des tumeurs solides déficientes en réparation (TsdR) après un traitement antérieur à base de fluoropyrimidine utilisé en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan.		
Ipilimumab (YERVOY^{MC}) 2 ^e intention	Non évalué par l'INESSS	Non évalué par l'INESSS	Indication reconnue par Santé Canada*
	En association avec le nivolumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique caractérisé par une instabilité microsatellitaire élevée (IM-E) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) de l'ADN, en association avec le nivolumab et après un traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan.		
Anticorps monoclonal anti-EGFR			
Cétuximab (ERBITUX^{MC}) 2 ^e intention ou plus	Extrait d'avis (7 juillet 2021)	Ajout d'une indication reconnue – avec conditions	Ajouter une indication
	Pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer colorectal présentant une mutation V600E du gène <i>BRAF</i> , selon l'indication reconnue pour l'encorafénib.		
3 ^e intention	Extrait d'avis (5 juin 2019, modification de l'indication) Extrait d'avis (1 ^{er} juin 2009, VT reconnue en 3 ^e intention)	Inscription - avec conditions	Inscrire aux listes des médicaments d'exception
	<p>En monothérapie, pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - présentant un gène <i>RAS</i> non muté; et - réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine; et - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Il est à noter que le cétuximab n'est pas autorisé à la suite d'un échec à un anticorps anti-EGFR si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer colorectal métastatique.</p>		

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de l'[algorithme](#).

Médicaments	Extrait d'avis au ministre	Recommandation de l'INESSS	Décision du ministre*
1 ^{re} intention	Extrait d'avis (3 février 2014)	Refus – aspects économique et pharmacoéconomique	Ne pas ajouter une indication
	En association avec le FOLFIRI comme traitement de première intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et dont les tumeurs présentent le gène <i>KRAS</i> de type sauvage.		
2 ^e intention ou plus	Extrait d'avis (1 ^{er} juin 2009)	Refus – aspects économique et pharmacoéconomique	Ne pas ajouter une indication
	Pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR, soit en association avec l'irinotécan chez les personnes réfractaires aux autres chimiothérapies à base d'irinotécan, ou encore, en monothérapie chez les individus qui ne tolèrent pas la chimiothérapie à base d'irinotécan.		
Panitumumab (VECTIBIX^{MC}) 1 ^{re} intention	Extrait d'avis (19 août 2016)	Inscription - avec conditions	Inscrire aux listes des médicaments d'exception
	<p>En association avec une chimiothérapie incluant une fluoropyrimidine et l'oxaliplatine ou l'irinotécan, pour le traitement du cancer colorectal métastatique chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dont la tumeur présente un gène <i>RAS</i> non muté; et - présentant une contre-indication ou une intolérance sérieuse au bévacizumab; et - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; et - n'ayant jamais été traités avec une chimiothérapie systémique à ce stade de la maladie. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.</p>		
2 ^e intention ou plus	Extrait d'avis (7 juillet 2021)	Ajout d'une indication reconnue – avec conditions	Ajouter une indication
	Pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer colorectal présentant une mutation V600E du gène <i>BRAF</i> , selon l'indication reconnue pour l'encorafénib.		
3 ^e intention	Extrait d'avis (pembrolizumab) (9 juin 2021, modification de l'indication)	Inscription - avec conditions	Inscrire aux listes des médicaments d'exception
	Extrait d'avis (1 ^{er} février 2012, VT reconnue en 3 ^e intention)		
En monothérapie, pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes :			

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de l'[algorithme](#).

Médicaments	Extrait d'avis au ministre	Recommandation de l'INESSS	Décision du ministre*
	<ul style="list-style-type: none"> - présentant un gène <i>RAS</i> non muté; et - réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine; et - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.</p> <p>Il est à noter que le panitumumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec à un anticorps anti-EGFR si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer colorectal métastatique.</p>		
Inhibiteur de BRAF V600E			
Encorafénib (BRAFTOVI^{MC}) 2 ^e ou 3 ^e intention	Extrait d'avis (30 juin 2021)	Inscription - avec conditions	Inscrire aux listes des médicaments d'exception
	<p>En association avec un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique humain, pour le traitement du cancer colorectal métastatique présentant une mutation V600E du gène <i>BRAF</i> après un traitement antérieur, chez les personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - présentant un gène <i>RAS</i> non muté; et - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. <p>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</p> <p>Si l'un des médicaments de l'association doit être cessé, en raison d'une intolérance, l'autre médicament ne peut être poursuivi au-delà de 3 semaines. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.</p> <p>Il est à noter que cette association de médicaments ne sera pas autorisée si un anti-EGFR a déjà été administré pour le traitement du cancer colorectal métastatique.</p>		
ITK multicibles			
Régorafénib (STIVARGA^{MC}) 3 ^e intention et plus	Extrait d'avis (1 ^{er} octobre 2013)	Refus – aspects économique et pharmacoéconomique	Ne pas inscrire aux listes des médicaments
	<p>Pour le traitement des patients souffrant de cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont déjà reçu une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, l'oxaliplatine, l'irinotécan et un traitement anti-VEGF et, chez les porteurs d'un gène <i>KRAS</i> de type sauvage (ou non muté), un traitement anti-EGFR.</p>		

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de l'[algorithme](#).

Anti-angiogénique			
Bévacizumab (ABEVMY^{MC}, AYBINTIO^{MC}, BAMBEVI^{MC}, MVASI^{MC}, VEGZELMA^{MC}, ZIRABEV^{MC}) 1 ^{re} , 2 ^e et 3 ^e intention	Extraits d'avis : ABEVMY^{MC} (29 décembre 2021), AYBINTIO^{MC} (4 mai 2022), BAMBEVI^{MC} (29 décembre 2021), MVASI^{MC} (13 février 2019), VEGZELMA^{MC} (29 mars 2023), ZIRABEV^{MC} (7 août 2019)	Inscription – avec conditions	Inscrire aux listes des médicaments d'exception
	En association avec une chimiothérapie incluant une fluoropyrimidine, pour le traitement d'un cancer colorectal métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2 : <ul style="list-style-type: none"> - la durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois ; - lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, confirmée par imagerie ; - il est à noter que le bévacizumab ne sera pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps anti-VEGF, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer colorectal métastatique. 		
Médicaments	Extrait d'avis au ministre	Recommandation de l'INESSS	Décision du ministre*
Bévacizumab (AVASTIN^{MC}) 1 ^{re} ou 2 ^e intention	Antérieur à 2009, pas d'avis disponible	Inscription – avec conditions	Inscrire aux listes des médicaments d'exception
	Pour les personnes ayant commencé le traitement avant le 14 novembre 2019 et répondant aux indications suivantes : En association avec une chimiothérapie incluant une fluoropyrimidine, pour le traitement d'un cancer colorectal métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2 : <ul style="list-style-type: none"> - la durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois ; - lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, confirmée par imagerie ; - il est à noter que le bévacizumab ne sera pas autorisé pour un traitement de deuxième intention s'il a été administré pour le traitement de première intention du cancer colorectal. 		
Aflibercept (ZALTRAP^{MC})	Non évalué par l'INESSS	Non évalué par l'INESSS	Indication reconnue par Santé Canada*
	En association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan (FOLFIRI) pour le traitement d'un cancer colorectal métastatique après un traitement antérieur incluant l'oxaliplatine.		

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de l'[algorithme](#).

ITK ciblant NTRK			
Entrectinib (ROZLYTREK^{MC}) 1 ^{re} intention	Extrait d'avis (30 novembre 2022)	Avis de refus – valeur thérapeutique	Ne pas inscrire aux listes des médicaments d'exception
	Traitement de patients adultes porteurs de tumeurs solides extracrâniennes localement avancées ou métastatiques non résecables, y compris les métastases cérébrales, qui présentent une fusion du gène <i>NTRK</i> (récepteur tyrosine kinase de la neurotrophine) sans mutation de résistance acquise connue, et sans aucune option thérapeutique satisfaisante.		
Larotrectinib (VITRAKVI^{MC}) 1 ^{re} intention	Extrait d'avis (9 juin 2021)	Avis de refus – valeur thérapeutique	Ne pas inscrire aux listes des médicaments d'exception
	Traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i> (récepteur tyrosine kinase de la neurotrophine) autres que le fibrosarcome infantile et le sarcome des tissus mous.		

BRAF: *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; *ECOG*: *Eastern Cooperative Oncology Group*; *EGFR*: *epidermal growth factor receptor*; *ITK*: inhibiteur de tyrosine kinase; *iRECIST*: *immunotherapy response evaluation criteria in solid tumours*; *KRAS*: *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue*; *NTRK*: *neurotrophic tyrosine receptor kinase*; *PD-1*: *programmed cell death-receptor 1*; *PD-L1*: *programmed cell death-ligand 1*; *RAS*: *rat sarcoma viral oncogene*; *VEGF*: *vascular endothelial growth factor*; *VT*: valeur thérapeutique.

*En l'absence d'évaluation au Québec, l'indication de Santé Canada est rapportée.

Légende :

- : Inscrit aux listes des médicaments pour cette indication au Québec
- : Valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS, surseoir à la décision du ministre, non inscrit aux listes des médicaments au Québec.
- : En cours d'évaluation à l'INESSS, non inscrit aux listes des médicaments au Québec.
- : Indication reconnue par Santé Canada, non évalué par l'INESSS, non inscrit aux listes des médicaments au Québec.
- : Valeur thérapeutique évaluée et non reconnue par l'INESSS, non inscrit aux listes des médicaments au Québec.

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de l'[algorithme](#).

2.4 Recommandations pour la pratique clinique (niveau 2)

Les recommandations qui appuient les algorithmes de pratique clinique proposés au niveau 1 sont présentées dans les sections suivantes. Elles concernent certaines considérations générales en lien avec les différentes options de chimiothérapie, les thérapies ciblées ainsi que l'immunothérapie.

2.4.1 Recommandations générales / principes de traitement

2.4.1.1 Chimiothérapie

- À l'exception des cancers associés à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR/MSI-H), le traitement à privilégier en première intention est une chimiothérapie en association avec un anti-EGFR (pour les tumeurs du côlon gauche et *RAS* et *BRAF* de type sauvage) ou avec le bévacizumab (tumeurs du côlon droit et/ou *RAS* ou *BRAF* muté).
- L'option de chimiothérapie à privilégier est généralement un doublet à base de fluoropyrimidine et d'oxaliplatine ou d'irinotécan (FOLFOX, FOLFIRI ou CAPOX).
- En première intention, chez certains patients sélectionnés (bon état général, sans comorbidité) atteints d'une maladie de mauvais pronostic (p. ex., côlon droit, charge tumorale importante), un triplet de chimiothérapie (FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX) pourrait être considéré, en association ou non avec le bévacizumab. Le FOLFIRINOX présente un meilleur profil de tolérance que le FOLFOXIRI. Exceptionnellement, chez des patients capables de tolérer un traitement plus intensif et pour lesquels une réponse importante est nécessaire, un triplet, en association avec un anti-EGFR, pourrait être considéré.
- Chez les patients âgés ou frêles, une fluoropyrimidine (5-FU²/LV ou capécitabine) en monothérapie ou en association avec le bévacizumab peut être administrée.
- En cas de contre-indication au 5-FU, le raltitrexed peut être utilisé en remplacement du 5-FU. Il peut être administré en monothérapie ou en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan (TOMOX ou TOMIRI). L'irinotécan en monothérapie ou en association avec l'oxaliplatine (IROX), et/ou le bévacizumab ou un anti-EGFR sont également des options thérapeutiques à considérer.

² Le 5-FU est administré en perfusion continue (protocole de Gramont).

2.4.1.2 Thérapies ciblées

- En première intention, l'utilisation d'un anti-EGFR est recommandée pour les tumeurs du côlon gauche dont le statut de *RAS* et *BRAF* est de type sauvage.
- En première intention en présence d'une mutation du gène *RAS* (*KRAS* exon 2, 3, 4 et *NRAS* exon 2, 3, 4) ou d'une mutation V600E du gène *BRAF*, le bévacizumab est indiqué. L'utilisation d'un anti-EGFR n'est pas recommandée.
- Pour les tumeurs du côlon droit dont le statut *RAS* et *BRAF* est de type sauvage, l'administration du bévacizumab est privilégiée par rapport à un anti-EGFR.
- Les agents ciblés peuvent être associés avec les doublets de chimiothérapie FOLFOX ou FOLFIRI.
- Le bévacizumab peut également être associé avec une fluoropyrimidine (5-FU/LV ou capécitabine) ou, chez certains patients sélectionnés, avec un triplet de chimiothérapie (FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX).
- L'association d'un anti-EGFR avec une chimiothérapie à base de capécitabine et d'oxaliplatine (CAPOX) n'est pas l'option à privilégier en raison d'une toxicité accrue, mais devrait être considérée seulement en cas d'impossibilité d'accès à une voie centrale. Une réduction de la dose initiale de capécitabine est à envisager.
- Les anti-EGFR ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec le bévacizumab ou d'autres anti-VEGF.
- L'administration d'un anti-EGFR chez un patient réfractaire à un autre anti-EGFR n'est pas recommandée.

2.4.1.3 Progression / retraitement

- L'utilisation de la capécitabine en monothérapie suivant une progression de la maladie pendant un traitement à base de fluoropyrimidine n'est pas recommandée (et inversement).
- Si un traitement a été arrêté pour une raison autre que la progression de la maladie (p. ex. toxicité cumulée, préférence du patient), la réintroduction du traitement initial est une option à considérer lors de la progression de la maladie.
- En l'absence de progression de la maladie pendant le traitement de première intention, une pause thérapeutique ou un traitement d'entretien avec une fluoropyrimidine, en association ou non avec un agent ciblé, peuvent être considérés jusqu'à la progression. Lors d'une éventuelle progression, le traitement de première intention peut être réintroduit.

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de [l'algorithme](#).

2.4.2 RAS et BRAF de type sauvage

2.4.2.1 Traitement de première intention

Pour les cancers primaires du côlon gauche (de l'angle splénique jusqu'au rectum inclusivement) :

- Les anti-EGFR sont recommandés pour les tumeurs primaires du côlon gauche.
- Un doublet de chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) en association avec un anti-EGFR (panitumumab ou cétuximab) est le traitement privilégié :
 - Le panitumumab est indiqué en association avec une chimiothérapie, y compris une fluoropyrimidine et l'oxaliplatine ou l'irinotécan;
 - Le cétuximab en association avec FOLFIRI est également indiqué (valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS, non inscrit sur les listes des médicaments);
 - Le panitumumab est privilégié par rapport au cétuximab en raison d'un meilleur profil de tolérance.

Pour les cancers primaires du côlon droit (du cæcum à l'angle splénique) :

- Un doublet de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et d'oxaliplatine ou d'irinotécan (FOLFOX, FOLFIRI ou CAPOX) en association avec le bévacizumab est à privilégier.
- Chez certains patients sélectionnés (bon état général, sans comorbidité) atteints d'une maladie de mauvais pronostic (p. ex., charge tumorale importante), un triplet de chimiothérapie (FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX), en association ou non avec le bévacizumab, peut être considéré. Le FOLFIRINOX présente un meilleur profil de tolérance.
- Chez les patients âgés ou frêles, une fluoropyrimidine (5-FU/LV ou capécitabine) en monothérapie ou en association avec le bévacizumab peut être administrée.

2.4.2.2 Traitement d'entretien

- En l'absence de progression pendant le traitement de première intention, une pause thérapeutique ou un traitement d'entretien avec une fluoropyrimidine, en association ou non avec un agent ciblé, peuvent être considérés jusqu'à la progression. Lors d'une éventuelle progression, le traitement de première intention peut être réintroduit (voir les recommandations sur le [Traitement d'entretien](#)).

2.4.2.3 Traitement de deuxième intention

- Un doublet de chimiothérapie (FOLFOX, FOLFIRI ou CAPOX), en association avec le bévacicumab, est à privilégier, selon la chimiothérapie administrée en première intention.
- Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (FOLFOX ou CAPOX) en première intention, une chimiothérapie à base d'irinotécan (FOLFIRI) est recommandée en deuxième intention, et inversement.
- Le bévacicumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps anti-VEGF, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm).
- Le cétuximab est indiqué chez les patients qui n'ont pas reçu d'anti-EGFR en première intention, soit en association avec l'irinotécan chez les personnes réfractaires aux associations de chimiothérapies à base d'irinotécan, ou encore, en monothérapie chez les individus qui ne tolèrent pas l'irinotécan (valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS, indication non inscrite sur les listes des médicaments).

2.4.2.4 Traitement de troisième intention et plus

- Chez les patients dont le statut *RAS* et *BRAF* est de type sauvage et qui n'ont pas déjà reçu un anti-EGFR, les options de traitement à privilégier sont le panitumumab en monothérapie ou le cétuximab en monothérapie. Le panitumumab est privilégié par rapport au cétuximab en raison d'un meilleur profil de tolérance.
- Chez les patients pour lesquels une réponse plus importante est recherchée (p. ex., patients très symptomatiques), le cétuximab en association avec l'irinotécan peut être considéré, si un anti-EGFR n'a pas été administré précédemment (valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS, non inscrit sur les listes des médicaments).
- Le trifluridine-tipiracil ou le régorafénib sont des options de traitement pour les patients dont le cancer a progressé malgré l'utilisation de tous les traitements disponibles, c.-à-d. une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, l'oxaliplatine, l'irinotécan, un anti-VEGF et, chez les porteurs d'un gène *RAS* de type sauvage, un anti-EGFR.
 - Le trifluridine-tipiracil est privilégié par rapport au régorafénib en raison d'un meilleur profil de tolérance.

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de [l'algorithme](#).

- Si toutefois le régorafénib devait être administré, il est recommandé de débiter à dose réduite, puis d'augmenter graduellement la dose selon la tolérance. Le régorafénib n'est pas inscrit sur les listes des médicaments disponibles (valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS).

Veille scientifique

Dans l'étude de phase III SUNLIGHT ([Prager et coll., 2023](#)), le trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab a été associé à un avantage significatif de survie sans progression (médianes : 5,6 vs 2,4 mois) et de survie globale (médianes : 10,8 vs 7,5 mois) comparativement au trifluridine-tipiracil en monothérapie (indication reconnue par l'AMC, non inscrite aux listes des médicaments disponibles au Québec).

2.4.3 RAS muté

2.4.3.1 Traitement de première intention

- Un doublet de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et d'oxaliplatine ou d'irinotécan (FOLFOX, FOLFIRI ou CAPOX) en association avec le bévacizumab est à privilégier.
- En présence d'une mutation du gène *RAS* (*KRAS* exon 2, 3, 4 et *NRAS* exon 2, 3, 4), l'utilisation d'un anti-EGFR n'est pas recommandée.
- Chez certains patients sélectionnés (bon état général, sans comorbidité) atteints d'une maladie de mauvais pronostic (p. ex., côlon droit, charge tumorale importante), un triplet de chimiothérapie (FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX), en association ou non avec le bévacizumab, peut être considéré. Le FOLFIRINOX présente un meilleur profil de tolérance.
- Chez les patients âgés ou frêles, une fluoropyrimidine (5-FU/LV ou capécitabine) en monothérapie ou en association avec le bévacizumab peut être administrée.

2.4.3.2 Traitement d'entretien

- En l'absence de progression pendant le traitement de première intention, une pause thérapeutique ou un traitement d'entretien avec une fluoropyrimidine, en association ou non avec un agent ciblé, peuvent être considérés jusqu'à la progression. Lors d'une éventuelle progression, le traitement de première intention peut être réintroduit (voir les recommandations sur le [Traitement d'entretien](#)).

2.4.3.3 Traitement de deuxième intention

- Un doublet de chimiothérapie (FOLFOX, FOLFIRI ou CAPOX), en association avec le bévacicumab, est à privilégier, selon la chimiothérapie administrée en première intention.
- Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (FOLFOX ou CAPOX) en première intention, une chimiothérapie à base d'irinotécan (FOLFIRI) est recommandée en deuxième intention, et inversement.
- Le bévacicumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps anti-VEGF, si celui-ci a été administré pour le traitement du CCRm.

2.4.3.4 Traitement de troisième intention et plus

- Le trifluridine-tipiracil ou le régorafénib sont des options de traitement pour les patients dont le cancer a progressé malgré l'utilisation d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine, de l'irinotécan et d'un anti-VEGF.
 - Le trifluridine-tipiracil est privilégié par rapport au régorafénib en raison d'un meilleur profil de tolérance.
 - Si toutefois le régorafénib devait être administré, il est recommandé de débiter à dose réduite, puis d'augmenter graduellement la dose selon la tolérance. Le régorafénib n'est pas inscrit sur les listes des médicaments disponibles (valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS).

2.4.4 **BRAF** mutation V600E

2.4.4.1 Traitement de première intention

- Un doublet de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et d'oxaliplatine ou d'irinotécan (FOLFOX, FOLFIRI ou CAPOX), en association avec le bévacicumab, est à privilégier.
- En présence d'une mutation V600E du gène *BRAF*, l'utilisation d'un anti-EGFR n'est pas recommandée.
- Chez certains patients sélectionnés (bon état général, sans comorbidité) atteints d'une maladie de mauvais pronostic (p. ex., côlon droit, charge tumorale importante), un triplet de chimiothérapie (FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX), en association ou non avec le bévacicumab, peut être considéré. Le FOLFIRINOX présente un meilleur profil de tolérance.
- Chez les patients âgés ou frêles, une fluoropyrimidine (5-FU/LV ou capécitabine) en monothérapie ou en association avec le bévacicumab peut être administrée.

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de [l'algorithme](#).

2.4.4.2 Traitement d'entretien

- En l'absence de progression de la maladie pendant le traitement de première intention, une pause thérapeutique ou un traitement d'entretien avec une fluoropyrimidine, en association ou non avec un agent ciblé, peuvent être considérés jusqu'à la progression. Lors d'une éventuelle progression, le traitement de première intention peut être réintroduit (voir les recommandations sur le [Traitement d'entretien](#)).

2.4.4.3 Traitement de deuxième intention

- L'encorafénib en association avec un anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab) est le traitement à privilégier en deuxième intention, en raison d'un bénéfice plus important comparativement à son utilisation en troisième intention.

2.4.4.4 Traitement de troisième intention et plus

- L'encorafénib en association avec un anti-EGFR est le traitement à privilégier s'il n'a pas été administré en deuxième intention. Si cette association a été donnée antérieurement, le traitement à privilégier est un doublet de chimiothérapie en association avec le bévacicumab.
- Le trifluridine-tipiracil ou le régorafénib sont des options de traitement pour les patients dont le cancer a progressé malgré l'utilisation d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine, de l'irinotécan, d'un anti-VEGF et d'un anti-EGFR.
 - Le trifluridine-tipiracil est privilégié par rapport au régorafénib en raison d'un meilleur profil de tolérance.
 - Si toutefois le régorafénib devait être administré, il est recommandé de débiter à dose réduite, puis d'augmenter graduellement la dose selon la tolérance. Le régorafénib n'est pas inscrit sur les listes des médicaments disponibles (valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS).

2.4.5 dMMR/MSI-H

2.4.5.1 Traitement de première intention

- Le pembrolizumab est le traitement à privilégier chez les personnes atteintes d'un CCRm associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements, indépendamment de la localisation du primaire et du statut de *RAS* et de *BRAF*. En cas de contre-indication à l'immunothérapie, une chimiothérapie peut être administrée.

- La durée maximale de traitement est de 24 mois. Un retraitement avec le pembrolizumab est autorisé chez les personnes :
 - ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie au moment de l'arrêt du traitement
 - ou ayant arrêté le traitement après avoir présenté une réponse complète après un minimum de 8 cycles comprenant au moins 2 cycles de traitement au-delà de la déclaration initiale de la réponse complète
 - et dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement.

2.4.5.2 Traitement de deuxième intention

- Le pembrolizumab devrait être considéré s'il n'a pas été administré en première intention.
- Chez les patients qui présentent à la fois une dMMR/MSI-H et une mutation *BRAF* V600E, l'encorafénib en association avec un anti-EGFR est indiquée.
- Une chimiothérapie en association avec un agent ciblé (bévacicumab, panitumumab ou cétuximab) peut être administrée selon le statut de *RAS* et *BRAF* (voir l'[Algorithme général](#)).

2.4.5.3 Traitement de troisième intention et plus

- Une chimiothérapie en association avec un agent ciblé (bévacicumab, panitumumab ou cétuximab) peut être administrée selon le statut de *RAS* et *BRAF* (voir l'[Algorithme général](#)).
- Chez les patients qui présentent un statut de *RAS* et *BRAF* de type sauvage et qui n'ont pas déjà reçu un anti-EGFR, un anti-EGFR en monothérapie (panitumumab ou cétuximab) peut être utilisé. Le panitumumab est privilégié par rapport au cétuximab en raison d'un meilleur profil de tolérance.
- Le trifluridine-tipiracil ou le régorafénib sont des options de traitement pour les patients dont le cancer a progressé malgré l'utilisation d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine, de l'irinotécan, d'un anti-VEGF et, chez les porteurs d'un gène *RAS* de type sauvage, d'un anti-EGFR.
 - Le trifluridine-tipiracil est privilégié par rapport au régorafénib en raison d'un meilleur profil de tolérance.
 - Si toutefois le régorafénib devait être administré, il est recommandé de débiter à dose réduite, puis d'augmenter graduellement la dose selon la tolérance. Le régorafénib n'est pas inscrit sur les listes des médicaments disponibles (valeur thérapeutique reconnue par l'INESSS).

Avertissement : Ce présent document a été produit en date du 3 septembre 2024 lors de la mise en ligne initiale de l'algorithme. Des modifications ont depuis été apportées à ce dernier. Pour la version à jour, veuillez vous référer à la page Web de [l'algorithme](#).

2.4.6 Traitement d'entretien ou pause thérapeutique

- Un traitement d'entretien peut être utilisé de façon sécuritaire avec le FOLFOX. Cette approche consiste à arrêter l'oxaliplatine après un certain nombre de cycles selon la tolérance et la charge tumorale (p. ex., considérer un arrêt de l'oxaliplatine après 3 à 6 mois), puis à administrer le 5-FU/LV en entretien, en association ou non avec un agent ciblé (bévacizumab, panitumumab ou cétuximab), et à reprendre le FOLFOX à la progression.
- Lorsque le FOLFIRI est utilisé en première intention, le traitement complet peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie en l'absence de toxicité. Cependant, en présence de toxicité, un arrêt de l'irinotécan devrait être considéré. Le 5-FU/LV pourrait être administré en entretien, en association ou non avec un agent ciblé (bévacizumab, panitumumab ou cétuximab), puis il est suggéré de réintroduire le FOLFIRI à la progression.
- Lors d'une progression de la maladie pendant le traitement d'entretien ou pendant une pause thérapeutique, la réintroduction du traitement initial devrait être envisagée selon la réponse initiale et les toxicités résiduelles.
- Une pause thérapeutique pourrait être envisagée dans les cas où une réponse a été obtenue, chez les patients qui présentent une charge tumorale faible et un taux de CEA normalisé, en tenant compte de la toxicité cumulée et de la préférence du patient.

2.4.7 Patients frêles, âgés ou en présence de comorbidités

- Chez les patients qui présentent des comorbidités et/ou un âge avancé et peu de symptômes liés à la maladie, une fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine) en monothérapie ou en association avec le bévacizumab peut être administrée.
- L'approche de monothérapie séquentielle peut également être envisagée chez les patients qui souhaitent un traitement ayant moins de toxicité.
- Chez les patients qui présentent des comorbidités, qui ont plus de 75 ans, et/ou un statut de performance selon l'ECOG de 2, un triplet de chimiothérapie (FOLFOXIRI) ne devrait pas être utilisé.

2.4.8 Suivi

- Chez les patients qui reçoivent un traitement systémique pour le CCRm, une imagerie de suivi périodique est suggérée tous les 3 à 4 mois ainsi qu'un dosage du taux sérique du marqueur tumoral CEA si le niveau de base de ce dernier était élevé.

2.4.9 Protocoles de traitement

Les protocoles de chimiothérapie, thérapie ciblées et immunothérapies ont été préparés par le Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques à la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux puis entérinés par le CEPO. Ces protocoles sont répertoriés sur le site du GEOQ (www.geoq.info). De plus, le site contient les guides d'administration, les fiches conseils destinées aux patients et une prescription pour certains des traitements présentés.

[Voir les protocoles de traitement pour le cancer colorectal sur le site du GEOQ.](#)

En cas de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), des ajustements de la dose initiale de fluoropyrimidines sont recommandés. Voir l'outil clinique [Statut DPYD et risque de toxicités sévères des chimiothérapies à base de 5-FU et capécitabine](#), INESSS, 2019.

CONCLUSION

Ce guide et normes – algorithme – est un outil d'aide à la décision regroupant l'ensemble des recommandations de l'INESSS et les meilleures données probantes concernant le traitement systémique du cancer colorectal métastatique sous une forme Web dynamique. Il a pour objectif de faciliter le travail des professionnels de la santé impliqués dans les trajectoires de soins du CCR. La séquence de traitement privilégiée est présentée selon le statut des biomarqueurs d'intérêt et la localisation de la tumeur primaire. La mise à jour de l'algorithme se fait en continu.

RÉFÉRENCES

- Alzahrani SM, Al Doghaither HA, Al-Ghafari AB. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Mol Clin Oncol* 2021;15(6):271.
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(10):1291-305.
- Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017;28(8):1713-29.
- Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2023*. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2023. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/research/cancer-statistics/canadian-cancer-statistics> (consulté le 23 avril 2024)
- Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi J, John A, et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers (Basel)* 2022;14(7)
- Jessup J, Goldberg R, Asare E, Benson A, Brierley J, Chang G, et al. *Colon and Rectum, AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. 2017.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). *Tableau de bord - Statistiques du Registre québécois du cancer [site Web]*. 2024. Disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/organisation-des-services/donnees-systeme-sante-quebecois-services/donnees-cancer> (consulté le 3 juillet 2024).
- National Cancer Institute (NCI) Surveillance Epidemiology, and End Results Program (SEER). *Median Age of Cancer Patients at Diagnosis, 2017-2021, by Primary Cancer Site, Race and Sex [site Web]*. 2024a. Disponible à : https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=20&data_type=1&graph_type=14&compareBy=sex&chk_sex_1=1&series=9&race=1&hdn_view=1&advopt_show_apc=on&advopt_display=2#resultsRegion1 (consulté le 15 juillet 2024).

National Cancer Institute (NCI) Surveillance Epidemiology, and End Results Program (SEER). Colon and rectum - SEER 5-Year Relative Survival Rates, 2014-2020 [site Web]. . 2024b. Disponible à : https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=20&data_type=4&graph_type=5&compareBy=age_range&chk_age_range_1=1&chk_age_range_16=16&chk_age_range_62=62&chk_age_range_122=122&chk_age_range_160=160&chk_age_range_166=166&series=9&sex=1&race=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=2 (consulté le 15 juillet 2024).

Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5931-7.

Statistique Canada. Tableau : 13-10-0111-01 - Nombre et taux de nouveaux cas de cancer primitif, selon le type de cancer, le groupe d'âge et le sexe [site Web]. Ottawa (Ontario); 2024. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/cv.action?pid=1310011101> (consulté le 23 avril 2024).

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

