

PLEGRIDY^{MC} – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente

JUIN 2016

Marques de commerce : Plegridy et Plegridy (stylo)

Dénomination commune : Peg-interféron bêta-1a

Fabricant : Biogen

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 125 mcg/0,5 ml

Marques de commerce : Plegridy et Plegridy (stylo)

Dénomination commune : Peg-interféron bêta-1a

Fabricant : Biogen

Forme : Trousse

Teneurs : 63 mcg/0,5 ml et 94 mcg/0,5 ml

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Plegridy^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la sclérose en plaques de forme rémittente.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le peg-interféron bêta-1a est la première forme pégylée d'interféron bêta-1a, ce qui contribue à allonger sa durée d'action de telle sorte qu'il doit être injecté par voie sous-cutanée à toutes les deux semaines. Il est indiqué « pour le traitement d'une sclérose en plaques (SEP) rémittente ou cyclique chez les adultes afin de diminuer la fréquence des exacerbations cliniques et de ralentir la progression de l'incapacité ». L'indication de paiement demandée pour Plegridy^{MC} est la même que celle des traitements de première intention inscrits sur les listes des médicaments à titre de médicaments d'exception, en l'occurrence les agents de rémission de la maladie suivants : le fumarate de diméthyle (Tecfidera^{MC}) et le tériflunomide (Aubagio^{MC}) par voie orale, l'interféron bêta-1a par voie sous-cutanée (Rebif^{MC}) ou intramusculaire (Avonex^{MC} et Avonex Pen^{MC}), l'interféron bêta-1b (Betaseron^{MC} et Extavia^{MC}) et le glatiramère (Copaxone^{MC}), tous deux par voie sous-cutanée. Il s'agit de la première évaluation de ce médicament par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les données analysées, trois publications relatives à l'étude ADVANCE (Calabresi 2014, Arnold 2014 et Kieseier 2015) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. En outre, deux méta-analyses en réseau (Tolley 2015 et Tramacere 2015) ont été considérées.

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

L'étude ADVANCE, d'une durée de 2 ans, est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, réalisé en groupes parallèles. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du peg-interféron bêta-1a pour le traitement des adultes atteints de SEP de forme rémittente diagnostiquée selon les critères de McDonald (2005). Les sujets devaient avoir éprouvé au moins 2 poussées cliniquement documentées au cours des 3 dernières années, dont au moins une au cours des 12 mois précédents. Leur score à l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) devait être inférieur ou égal à 5. Étaient exclus les sujets ayant reçu avant l'étude un traitement d'au moins 4 semaines avec un interféron bêta et ceux qui en ont cessé un dans les 6 mois précédents. L'étude ADVANCE se décline en deux parties. La première, d'une durée d'un an, est menée en 3 groupes parallèles et est contrôlée par placebo. Ainsi, 1 512 patients ont été répartis pour recevoir une injection de 125 mcg de peg-interféron bêta-1a toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines, ou encore un placebo. Pour la deuxième partie d'une durée d'un an, les personnes traitées avec le placebo ont été réparties également pour recevoir du peg-interféron bêta-1a à la dose de 125 mcg toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines. L'objectif principal était le taux annualisé des poussées à la semaine 48.

Efficacité à court terme

Les publications de Calabresi et d'Arnold rapportent des résultats observés au cours des 48 premières semaines de l'étude ADVANCE. Le tableau qui suit en présente les principaux. Il est à noter que seuls les résultats relatifs à la posologie approuvée par Santé Canada (125 mcg toutes les 2 semaines) sont retenus. Les paramètres cliniques d'efficacité font l'objet d'une analyse sur la population en intention de traiter. En ce qui a trait à l'évaluation de la charge lésionnelle en T₂, par imagerie médicale à la résonance magnétique (IRM), elle a porté sur la population en intention de traiter des sujets dont le test a révélé la présence d'au moins une lésion après le début de l'étude. Quant à la proportion de patients en rémission clinique et radiologique (NEDA), elle est analysée sur la population constituée de ceux ayant des résultats complets à l'IRM, et ce, pour toute la durée de l'étude.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ADVANCE à la semaine 48 (Calabresi 2014 et Arnold 2014)

Paramètre d'évaluation	Peg-interféron bêta-1a 125 mcg toutes les 2 semaines	Placebo
	n = 512	n = 500
Taux annualisé des poussées (IC95 %)	0,256 (0,206 à 0,318)	0,397 (0,328 à 0,481)
Ratio des taux d'incidence (IC95 %) Valeur p	0,644 (0,5 à 0,831) p = 0,0007	
Proportion de patients ayant présenté une poussée	18,7 %	29,1 %
RRI (IC95 %), valeur p	0,61 (0,47 à 0,8), p = 0,0003	
Proportion de patients ayant une progression de l'incapacité ^a	6,8 %	10,5 %
RRI (IC95 %), valeur p	0,62 (0,4 à 0,97), p = 0,0383	
Nombre moyen de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T ₂ à l'IRM (IC95 %)	n = 457	n = 476
	3,6 (3,1 à 4,2)	10,9 (9,6 à 12,5)
Proportion de patients en rémission clinique et radiologique (NEDA) ^b	n = 466	n = 484
	33,9 %	15,1 %
RC (IC95 %), valeur p	2,89 (2,11 à 3,95), p < 0,0001	

IRM : Imagerie par résonance magnétique; NEDA : *No Evidence Disease Activity*; RC: Rapport de cotes (*odds ratio*); RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

a La gravité de l'incapacité est évaluée à l'aide de l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS), dont le score varie de 0 à 10, 10 reflétant un degré d'incapacité plus important. Sa progression est définie comme une augmentation d'au moins 1 point sur l'EDSS qui se maintient pendant au moins 12 semaines, si le score initial est ≥ 1 point, ou d'au moins 1,5 point s'il est de 0.

b La rémission clinique et radiologique (NEDA) signifie une absence d'activité clinique (absence de poussée et de progression de l'incapacité maintenue pendant 12 semaines), accompagnée d'une absence d'activité à l'IRM (absence de lésion rehaussée au gadolinium et absence de lésion nouvelle ou nouvellement croissante en T₂ par rapport à l'état initial). Ce paramètre a fait l'objet d'une analyse *post hoc*.

L'étude ADVANCE est jugée de bonne qualité méthodologique. Les paramètres d'évaluation de l'évolution de la maladie choisis sont pertinents. Par ailleurs, la population à l'étude est représentative de la population ciblée par l'indication demandée, c'est-à-dire l'usage du peg-interféron bêta-1a comme traitement de première intention. De fait, environ seulement 7 % des participants avaient déjà reçu du glatiramère ou un interféron bêta.

Les résultats à la semaine 48 montrent que le peg-interféron bêta-1a est plus efficace qu'un placebo pour réduire la fréquence des poussées. Cependant, la différence entre les groupes, exprimée en nombre absolu, quant à la proportion des sujets ayant présenté une poussée, est plutôt faible, soit 10,4 % en faveur du peg-interféron bêta-1a. En ce qui a trait à son effet sur la progression de l'incapacité, il est légèrement supérieur au placebo. Il est à noter qu'une durée d'observation de 48 semaines est relativement courte pour documenter l'effet d'un traitement sur la progression de l'incapacité. Sur le plan radiologique, les patients qui recevaient le traitement actif ont présenté moins de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T₂ (3,6 lésions) que ceux recevant le placebo (10,9 lésions). Depuis les dernières recommandations canadiennes pour le traitement de la SEP (Freedman 2013), un changement

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

de traitement doit fortement être envisagé un an après le début de la prise d'un agent modificateur de la maladie notamment lorsque le nombre de nouvelles lésions ou de lésions nouvellement croissantes en T₂ est supérieur ou égal à 3, comme observé dans l'étude ADVANCE. Ainsi, l'effet anti-inflammatoire du peg-interféron bêta-1a évalué à l'IRM est plutôt faible, mais il s'apparente à celui rapporté avec d'autres agents de rémission de première intention. Enfin, bien que l'atteinte d'une rémission clinique et radiologique ait fait l'objet d'une analyse *post hoc*, cette dernière mérite d'être soulignée, car il s'agit d'un objectif de plus en plus recherché par les cliniciens. De fait, il témoigne d'un bon contrôle de la composante inflammatoire de la maladie. À cet égard, les résultats sont en faveur du peg-interféron bêta-1a.

En résumé, le peg-interféron bêta-1a est plus efficace à court terme qu'un placebo pour réduire la fréquence des poussées et la survenue de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T₂. De plus, avec un certain degré d'incertitude, il est faiblement supérieur au placebo pour ralentir la progression de l'incapacité.

Efficacité à plus long terme

La publication de Kieseier rapporte principalement des résultats obtenus à la seconde année de l'étude ADVANCE. Seuls ceux du groupe de patients qui ont reçu pendant 2 ans le peg-interféron bêta-1a à la posologie approuvée sont retenus pour analyse. Ainsi, sur les 512 patients recrutés, 438 ont terminé la première année de traitement et 411 la seconde, ce qui correspond à environ 20 % d'abandons pour différents motifs.

À la semaine 96, selon une analyse sur la population en intention de traiter (n = 512) et par rapport aux résultats observés à la semaine 48 présentés dans le tableau ci-dessus, le taux annualisé de poussées est plus faible (0,221). Par contre, les proportions de patients qui ont présenté une poussée et une progression de l'incapacité maintenue pendant 12 semaines sont plus élevées (26,5 % et 11,2 %, respectivement). Chez les 407 participants dont la charge lésionnelle a été mesurée à l'IRM, le nombre moyen de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T₂ s'est accru (n = 5). Par ailleurs, deux nouveaux paramètres d'efficacité ont été évalués à la semaine 96, notamment la proportion de personnes ayant présenté une progression de l'incapacité maintenue pendant 24 semaines, qui a été estimée à 7,7 %. Ce point d'aboutissement est davantage recommandé par rapport à l'évaluation de la progression maintenue pendant 12 semaines, car une durée plus courte ne permet pas toujours d'éliminer l'incapacité résiduelle associée à une poussée, celle-ci pouvant être confondue avec l'incapacité résultant de la destruction axonale. Il semble que cela ait été le cas, car, à la semaine 96, la progression de l'incapacité est survenue chez une proportion moindre de personnes sur la base d'un maintien pendant 24 semaines (7,7 %) par rapport à 11,2 % pour celui pendant 12 semaines. Il s'agit là d'un point positif à souligner.

Contrairement aux autres études portant sur des agents de rémission, il n'y avait pas de groupe comparateur au cours de la deuxième année de l'étude ADVANCE, ce qui contribue à affaiblir le niveau de preuve. Néanmoins, certaines conclusions peuvent en être tirées, car le recours à une analyse sur la population en intention de traiter est une méthode conservatrice dans ces circonstances. Parmi les éléments importants favorables, l'INESSS retient que le taux annualisé de poussées a diminué avec le temps et que la progression de l'incapacité maintenue pendant 24 semaines est survenue chez un faible nombre de personnes. L'effet du peg-interféron bêta-1a sur la charge lésionnelle en T₂ est jugé de faible ampleur, mais pas inattendu eu égard à la classe de médicaments à laquelle il appartient.

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

Somme toute, l'INESSS considère comme satisfaisants les résultats observés à la semaine 96 eu égard à la classe thérapeutique du médicament.

Innocuité

L'incidence des effets indésirables au cours des 48 premières semaines est de 83 % avec le placebo et de 94 % avec le peg-interféron bêta-1a injecté toutes les 2 semaines. Ce pourcentage s'est maintenu chez l'ensemble des personnes qui l'ont reçu au moins une fois pendant les 2 ans de l'étude ADVANCE (n = 740). Chez cette population, la proportion d'abandons dus aux effets indésirables est de 5 % la première année et de 6 % pendant les 2 ans. En tenant compte des résultats de l'étude ADVANCE, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le peg-interféron bêta-1a sont de l'érythème au site d'injection (environ 60 %), des symptômes pseudo-grippaux (environ 50 %), de la pyrexie (environ 45 %) et des maux de tête (environ 43 %). Leur fréquence est semblable quelle que soit la durée d'observation (48 semaines ou 96 semaines).

Dans un autre ordre d'idées, le développement d'anticorps neutralisants, phénomène connu avec les immunomodulateurs, est moins fréquent avec le peg-interféron bêta-1a (moins de 1 %) comparativement à ce qui est rapporté dans la monographie de certains interférons (de 4 % à 41 % selon les cas). Il appert que le test de détection de ces anticorps est rarement effectué en pratique, si bien que, de l'avis d'experts, l'importance de ce paramètre est de faible ampleur d'un point de vue clinique; la thérapie des patients est plutôt ajustée selon les résultats des évaluations cliniques ou radiologiques.

Comparaison avec d'autres agents de rémission de la SEP de forme rémittente

Aucun essai clinique ne compare directement l'efficacité et l'innocuité du peg-interféron bêta-1a à celles d'autres traitements de première intention. En raison de leur multitude, dont différentes formulations d'interféron bêta, l'INESSS déplore l'absence d'étude comparant le peg-interféron bêta-1a avec l'un d'entre eux. Il a toutefois examiné la méta-analyse en réseau de Tolley soumise par le fabricant, en plus de celle de Tramacere.

Efficacité

La méta-analyse en réseau de Tolley a notamment pour but de comparer l'efficacité du peg-interféron bêta-1a à celle des agents de rémission injectables suivants : les interférons bêta-1a, l'interféron bêta-1b et le glatiramère. Les paramètres d'efficacité choisis les plus pertinents sont le taux annualisé de poussées et le pourcentage de patients ayant eu une progression de l'incapacité maintenue pendant 12 semaines ou 24 semaines. L'INESSS ne peut retenir les conclusions de cette méta-analyse en raison de nombreuses limites. De l'incohérence a été détectée lors de la comparaison des interventions de façon directe et indirecte, signe de la présence d'hétérogénéité statistique. En outre, des sources d'hétérogénéité cliniques jugées importantes, pouvant influencer les résultats, n'ont pas fait l'objet d'analyses de sensibilité pour en mesurer les conséquences. Ce ne sont là que quelques-unes des limites identifiées par l'INESSS qui affaiblissent le niveau de preuve que procure la méta-analyse aux fins de l'évaluation de la valeur thérapeutique du peg-interféron bêta-1a.

La méta-analyse en réseau de Tramacere (The Cochrane Collaboration) est de bien meilleure qualité méthodologique à plusieurs égards. Elle porte sur 15 médicaments. Le problème réside dans le fait que seuls les résultats à 1 an de l'étude ADVANCE ont été inclus, car la publication

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

de Kieseier a eu lieu après la période retenue pour l'extraction des essais. Quoiqu'il en soit, elle n'aurait pas été sélectionnée, vu la nature de son devis. Pour l'être, il devait s'agir d'études contrôlées à répartition aléatoire. Or, au cours de la seconde année de l'étude ADVANCE, il n'y avait aucun groupe comparateur. Compte tenu qu'une durée minimale de traitement de 2 ans est considérée comme nécessaire pour bien évaluer l'effet d'un traitement sur l'évolution d'une maladie chronique comme la SEP, la méta-analyse de Tramacera est peu utile.

Innocuité

Le profil des effets indésirables du peg-interféron bêta-1a colligés dans l'étude ADVANCE s'apparente, à vue de nez, à celui des autres interférons bêta indiqués pour le traitement de la SEP. Toutefois, contrairement à ce qui est constaté en pratique clinique avec ces derniers, aucun phénomène de tolérance à certains effets indésirables ne semble apparaître avec le peg-interféron bêta-1a. En effet, à la lumière de résultats obtenus à 1 an et à 2 ans concernant des effets réputés incommodants pour le patient, tels les symptômes pseudo-grippaux et les réactions causées par l'injection, leur fréquence s'est maintenue. Par exemple, on aurait pu s'attendre à ce que l'incidence des réactions cutanées diminue, vu la moins grande fréquence d'administration du peg-interféron bêta-1a. Compte tenu de ce qui précède, la pégylation de la molécule ne semble pas lui conférer d'avantage particulier du point de vue de l'innocuité.

Les méta-analyses en réseau précitées ont aussi pour but de comparer l'innocuité des agents de rémission. Toutefois, à cet égard, elles ne permettent pas d'effectuer une comparaison juste entre ceux-ci. De fait, dans ce type d'étude, l'information relative aux effets indésirables est colligée de manière qualitative seulement. De plus, la méthode pour les répertorier peut différer d'un essai à l'autre.

En prenant en considération les résultats de l'étude ADVANCE et l'opinion d'experts, l'INESSS est préoccupé au sujet de l'innocuité du peg-interféron bêta-1a et des différences suspectées par rapport aux autres interférons bêta. Il estime qu'une comparaison directe entre ces traitements permettrait de disperser ses doutes.

En conclusion, les données publiées sont insuffisantes pour pouvoir statuer sur l'équivalence de l'efficacité du peg-interféron bêta-1a et d'autres agents de rémission prescrits comme traitement de première intention de la SEP de forme rémittente. Il en est de même en ce qui a trait à son innocuité par rapport à celle des autres interférons bêta.

Besoin de santé

Plusieurs médicaments sont inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention de la SEP de forme rémittente. Ainsi, les patients ont maintenant accès à des molécules possédant des caractéristiques diverses qui facilitent l'individualisation du traitement, notamment des points de vue du mécanisme d'action, de la fréquence (de 1 fois par jour à 1 fois par semaine) et de la voie d'administration (sous-cutanée, intramusculaire ou orale). La seule nouveauté inhérente au peg-interféron bêta-1a est une fréquence d'administration réduite, soit toutes les 2 semaines. Bien que cet élément puisse plaire à certains patients, le niveau de preuve demeure limité quant à des conséquences favorables sur l'adhésion au traitement. À la lumière des données cliniques examinées et de l'arsenal thérapeutique disponible, l'INESSS croit que le peg-interféron bêta-1a constituerait tout au plus un choix de traitement supplémentaire et qu'il ne comblerait pas un besoin de santé.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le peg-interféron bêta-1a ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la SEP de forme rémittente.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'étude ADVANCE a été contrôlée par placebo seulement pendant un an. Par rapport à celui-ci, les résultats ont conféré au peg-interféron bêta-1a une supériorité pour le taux annualisé de poussées. Quant au reste des paramètres cliniques et radiologiques, sa supériorité a été jugée de faible ampleur, mais cela peut s'apparenter à ce qui a déjà été rapporté avec d'autres agents de rémission de première intention. Malgré l'absence d'un groupe comparateur pendant la seconde année de l'étude, les résultats obtenus à 96 semaines sont jugés satisfaisants.
- Les données relatives à l'innocuité du peg-interféron bêta-1a sont préoccupantes quant à la persistance dans le temps de certains effets indésirables jugés inconfortables par les patients.
- Malgré un arsenal thérapeutique diversifié, aucune étude n'a été réalisée pour comparer directement le peg-interféron bêta-1a avec un agent de rémission de première intention, particulièrement avec un interféron bêta en ce qui concerne l'innocuité. Il s'agit d'une lacune déplorable. De plus, les méta-analyses en réseau examinées sont peu utiles pour faire une analyse comparative en raison de leurs limites significatives.
- Le peg-interféron bêta-1a ne comblerait pas de besoin de santé majeur, quoiqu'il pourrait être apprécié par certains patients en raison de sa fréquence d'administration toutes les 2 semaines.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, et coll.** Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol* [En ligne. Page publiée le 31 déc 2014] DOI : 10.1186/s12883-014-0240-x.
- **Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et coll.** Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13(7):657-65.
- **Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et coll.** Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013;40(3):307-23.
- **Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et coll.** Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015;21(8):1025-35.
- **Tolley K, Hutchinson M, You X et coll.** A network meta-analysis of efficacy and evaluation of safety of subcutaneous pegylated interferon beta-1a versus other injectable therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One* [En ligne. Page publiée le 3 juin 2015] DOI : 10.1371/journal.pone.0127960.

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

- **Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et coll.** Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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