

ADCETRIS^{MC} – Lymphome de Hodgkin

Avis transmis à la ministre en mai 2019

Marque de commerce : Adcetris

Dénomination commune : Brentuximab védotine

Fabricant : SeattleGen

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 50 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Adcetris^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome de Hodgkin (LH) après échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients non candidats à la greffe de cellules souches autologue (GCSA) car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

À l'intention du public

Le brentuximab védotine (Adcetris^{MC}) est un médicament qui est notamment utilisé pour traiter le lymphome de Hodgkin (LH). Cette maladie se guérit, dans la majorité des cas, après un premier traitement incluant l'association de plusieurs médicaments anticancéreux (polychimiothérapie), suivi ou non de radiothérapie. Si ce traitement est inefficace ou que la maladie revient, une polychimiothérapie différente (aussi appelée chimiothérapie de sauvetage) suivie d'une greffe de cellules souches autologue (GCSA), c'est-à-dire que les cellules proviennent du patient lui-même, est généralement administrée aux patients admissibles. L'objectif de ce traitement est la guérison. Malheureusement, dans de rares cas, certains patients ne peuvent recevoir une greffe pour diverses raisons, y compris un âge avancé, d'autres problèmes de santé sérieux, un mauvais état général ou parce que la maladie n'est pas bien contrôlée. La maladie est alors jugée incurable. Il n'y a pas de traitement standard pour ces patients, il peut s'agir d'une chimiothérapie incluant un seul médicament (monochimiothérapie) ou plusieurs (polychimiothérapie). Si la maladie n'a pas bien répondu au traitement précédent et que c'est le seul facteur empêchant une greffe, un traitement différent qui amènerait une réponse suffisante doit alors être envisagé, avec l'espoir que cela permettra de renverser l'état d'inadmissibilité à la greffe. Ce traitement est appelé « pont à la greffe ».

Au cours de cette réévaluation, l'INESSS a analysé une nouvelle étude qui évalue l'efficacité et l'innocuité du brentuximab védotine sur les personnes atteintes d'un LH et considérées inadmissibles à une greffe ou à une polychimiothérapie. L'INESSS juge que cette étude est de trop faible qualité pour démontrer les bienfaits de ce traitement sur ces patients. En conséquence, en raison des preuves insuffisantes de son efficacité, l'INESSS maintient sa décision antérieure; il n'est pas en

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

mesure de reconnaître la valeur thérapeutique du brentuximab védotine pour l'indication demandée.

Ainsi, puisque la valeur thérapeutique du brentuximab védotine n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux, ainsi que l'opportunité de l'inscription du médicament sur la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brentuximab védotine est un conjugué chimérique anticorps-médicament dirigé contre le CD30 (fortement exprimé sur les cellules du LH) et composé de trois éléments : un anticorps spécifique au CD30 humain, un agent perturbant les microtubules et un segment de liaison clivable par protéase attachant de façon covalente les deux éléments précédents. Il agit en entraînant l'apoptose sélective des cellules tumorales. Il est indiqué notamment pour le traitement des patients atteints de LH après échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients non candidats à la GCSA. Actuellement, le brentuximab védotine est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, entre autres pour le traitement de consolidation du LH après une GCSA et le traitement de troisième intention du LH après échec d'une GCSA, selon certaines conditions. Il s'agit de la seconde évaluation d'Adcetris^{MC} par l'INESSS pour l'indication ciblée.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2013 [Avis de refus - Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le LH est une hémopathie maligne touchant les lymphocytes B. La Société canadienne du cancer estime que 260 nouveaux cas de LH auront été diagnostiqués au Québec en 2017 et que 45 décès auront été enregistrés. Le LH est plus fréquent chez les jeunes adultes et les personnes de 55 ans ou plus. Les traitements de première intention du LH sont à visée curative pour tous les patients, sans égard au stade de leur maladie. Le traitement initial standard consiste en une polychimiothérapie (plus fréquemment ABVD), suivie ou non de radiothérapie. Pour les patients dont la maladie est réfractaire (5 à 10 % des cas) ou récidivante (10 à 30 % des cas) à la suite d'un traitement de première intention, une ou plusieurs polychimiothérapies (notamment GDP, ICE, ESHAP ou DHAP) sont administrées afin de réduire la charge tumorale (Ansell 2018). Dans le cas où la réponse obtenue est une réponse complète, partielle ou parfois une maladie stable, celle-ci sera suivie d'une GCSA chez les patients admissibles; la visée du traitement est curative.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Néanmoins, certains patients atteints de LH en rechute ou réfractaire ne seront pas admissibles à la GCSA, en raison d'un âge avancé, de leur état général, de la présence d'autres comorbidités ou de l'absence de réponse au traitement précédent. Ces patients ont un pronostic défavorable, car la maladie est habituellement considérée comme incurable. Il n'y a pas de thérapie standard pour ces patients et divers traitements pharmacologiques sont disponibles, telles une monochimiothérapie (généralement la gemcitabine ou un alcaloïde de la vinca) ou une polychimiothérapie différente de celles reçues précédemment. Pour les patients dont la maladie est réfractaire, mais sans autre facteur limitant, un traitement qui induirait une réponse satisfaisante pourrait renverser l'état temporaire d'inadmissibilité à la greffe. Ce traitement serait alors considéré comme un pont à la greffe.

Évaluation antérieure

Lors de l'évaluation précédente, l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique du brentuximab védotine pour le traitement des patients atteints de LH après échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients non candidats à la GCSA. Cette recommandation était basée principalement sur l'évaluation de l'étude de Forero-Torres (2012), une analyse *a posteriori* combinant les données de deux études de phase I. L'INESSS avait jugé que cette étude ne pouvait être retenue, en raison du faible niveau de preuve.

Évaluation actuelle

Parmi les publications analysées, l'étude de Walewski (2018) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Walewski est un essai prospectif de phase IV à devis ouvert, multicentrique et sans groupe comparateur, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du brentuximab védotine sur des adultes atteints de LH classique. Il a été réalisé sur 60 sujets ayant reçu au moins un traitement pharmacologique antérieur et considérés comme inadmissibles à une GCSA ou à une polychimiothérapie. Les sujets devaient présenter au moins un des critères d'inadmissibilité à la GCSA suivants :

- progression de la maladie pendant le traitement de première intention;
- progression dans les 90 jours suivant une réponse complète ou une réponse complète non atteinte après la fin du traitement de première intention;
- récurrence après au moins deux chimiothérapies différentes.

Les patients devaient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et une maladie mesurable par tomодensitométrie. Ceux qui avaient reçu le brentuximab védotine antérieurement ou une GCSA suivie d'une allogreffe étaient exclus. Le brentuximab védotine était administré à la dose de 1,8 mg/kg (pour une dose maximale de 180 mg) par voie intraveineuse tous les 21 jours, pour un maximum de 16 cycles, ou jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou une greffe.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse tumorale objective déterminée par un comité indépendant. Les principaux résultats, obtenus en intention de traiter après un suivi médian de 6,9 mois pour la survie sans progression et de 16,6 mois pour la survie globale, sont présentés dans le tableau suivant.

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 par 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 de Walewski (2018)

Paramètre d'efficacité ^a	Brentuximab védotine (n = 60)	
	Pourcentage de patients ou durée	Intervalle de confiance à 95 %
Réponse tumorale objective	50 %	37 à 63 %
Réponse complète	12 %	5 à 23 %
Réponse partielle	38 %	26 à 52 %
Durée médiane de la réponse ^b	4,6 mois	3,4 à 7,9 mois
Survie médiane sans progression	4,8 mois	3 à 5,3 mois
Survie médiane globale	Non atteinte	Non estimable
Survie globale à 12 mois	86 %	74 à 93,4 %
Patients ayant reçu une GCSA	47 %	nd
Après le BV (pont à la greffe)	17 %	nd
Après un autre traitement suivant le BV	30 %	nd

BV : Brentuximab védotine; GCSA : Greffe de cellules souches autologue; nd : Non disponible.

a Résultats selon le comité indépendant.

b Parmi les patients ayant eu une réponse tumorale objective (n = 30).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de très faible niveau de preuve : étude de phase IV sans traitement comparateur, sans test d'hypothèse prédéterminé et qui inclut un faible nombre de sujets. De plus, les sources d'incertitudes sont multiples; mentionnons des caractéristiques de base peu détaillées, notamment de l'information absente ou incomplète sur les traitements antérieurs et subséquents ainsi que sur la présence de comorbidités limitant l'accès à la greffe. De plus, puisque les critères d'admissibilité à la greffe après un traitement de sauvetage ne sont pas mentionnés, il est difficile d'apprécier la validité de ce résultat dans le contexte québécois. Ces incertitudes limitent l'appréciation des résultats.
- La population de l'étude diffère de celle visée dans l'indication demandée par le nombre de traitements antérieurs reçus. En effet, parmi les 60 sujets recrutés, 49 ont reçu au moins deux régimes de polychimiothérapie. Les résultats concernant plusieurs paramètres de l'étude ne sont pas disponibles pour ce sous-groupe.
- Les sujets à l'étude sont d'un âge médian de 32 ans et sont majoritairement des hommes (60 %). La plupart des patients avaient un ECOG de 1 (55 %) et seulement 25 % avaient eu une réponse tumorale objective comme meilleure réponse au traitement précédant le brentuximab védotine. Cette dernière caractéristique témoigne d'une maladie très agressive.
- Il est difficile de déterminer la proportion de patients dont l'inadmissibilité à la GCSA est permanente en raison notamment de l'âge, ce qui est une limite importante.
- Bien que souhaitable, une étude comparative avec un traitement identique pour tous n'aurait pas pu être réalisée sur l'ensemble de la population inadmissible à la greffe puisque les comparateurs potentiels diffèrent selon la population ciblée. Pour les patients inadmissibles à la greffe en raison d'une maladie réfractaire ou d'une réponse de courte durée au traitement antérieur, ce qui est le

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

cas dans cette étude, il aurait été éthiquement discutable de comparer le brentuximab védotine à un régime de polychimiothérapie différent en raison de la faible efficacité et de l'importante toxicité attendue.

- Le paramètre d'évaluation principal, la réponse tumorale objective évaluée par un comité indépendant et selon des critères reconnus (Cheson 2007), est adéquat à ce stade de la maladie et pour une étude non comparative. L'évaluation par un comité indépendant limite le biais de détection causé par le devis ouvert de l'essai.
- Aucun test d'hypothèse n'était prédéterminé, ce qui fait que tous les résultats sont exploratoires.
- La qualité de vie n'a pas été évaluée, ce qui est considéré comme une limite.

Les résultats de l'étude indiquent que le brentuximab védotine entraîne une réponse tumorale objective chez 50 % des sujets, ce qui est considéré comme cliniquement raisonnable. Ce résultat concorde sensiblement avec celui des investigateurs. En l'absence d'un test d'hypothèse déterminé *a priori*, il est impossible de déterminer si l'étude est concluante. Concernant la durée médiane de la réponse de 4,6 mois, elle est jugée suffisante pour faire le bilan prégreffe des patients qui deviennent admissibles. Pour ceux dont l'inadmissibilité à la greffe est maintenue malgré le brentuximab védotine, cette durée est jugée trop courte pour lui conférer un avantage clinique en contexte palliatif.

L'objectif du traitement étant de renverser l'état d'inadmissibilité à la greffe des patients dont la maladie est réfractaire, le pourcentage de patients ayant eu recours à cette procédure est un résultat d'intérêt. On constate que 28 patients (47 % des sujets inclus) ont reçu une GCSA dans cette étude. Parmi ceux-ci, 18 ont reçu un autre traitement entre le brentuximab védotine et la greffe. Ce traitement n'est pas précisé dans la publication. Pour ces 18 patients, le brentuximab védotine ne peut donc être considéré comme un pont à la greffe.

En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables de tous grades ont été rapportés chez 87 % des sujets. Parmi ceux-ci, 68 % étaient liés au brentuximab védotine. Les patients ont rapporté une toxicité de grade 3 ou plus dans 35 % des cas (dont 18 % liés au traitement). Les principales toxicités, tous grades confondus, étaient les neuropathies périphériques (35 %), la fièvre (18 %), la diarrhée (10 %) et la neutropénie (10 %). Notons qu'environ la moitié des patients présentant des neuropathies ont vu cet effet diminuer par la suite. Les réductions de dose en raison des effets indésirables ont été nécessaires chez 25 % des sujets et 5 % de ceux-ci ont dû abandonner le traitement pour cette raison. Le nombre médian de cycles reçus était de 7 et l'intensité de la dose, de 100 %. Cela témoigne d'un profil d'innocuité favorable. Celui-ci est jugé meilleur que celui des polychimiothérapies et similaire à celui des monochimiothérapies, selon les experts consultés.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens qu'il a consultés.

Les cliniciens sont sensibles au fait que la condition évaluée est rare, que les options disponibles sont peu efficaces, que pour certains patients la visée du traitement est curative et qu'il est difficile d'obtenir des données probantes de bonne qualité dans ce contexte. Ils considèrent le brentuximab védotine comme la seule option en pont à la greffe pour certains patients. De plus, les données concernant l'efficacité du brentuximab védotine sur les patients atteints d'un LH dans des contextes de soins

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

différents, notamment en consolidation après une GCSA (Moskowitz 2015 et 2018), en association avec une chimiothérapie de première intention (Connors 2018) ou suivant un échec à la GCSA (Younes 2012, Chen 2016), suggèrent la plausibilité biologique d'une efficacité dans la population ciblée par l'évaluation en cours. Certains centres hospitaliers spécialisés utilisent déjà le brentuximab védotine dans l'indication évaluée, suivant son autorisation par des comités de convenance. Par ailleurs, l'efficacité de ce médicament dans un contexte québécois de vie réelle n'est pas encore bien documentée, mais il serait souhaitable, voire possible, qu'elle le soit.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du brentuximab védotine, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

Besoin de santé

Il existe un besoin de santé non comblé pour les patients atteints d'un LH réfractaire ou récidivant, et inadmissibles à une GCSA, d'autant plus qu'il n'y a pas de traitement standard à ce stade de la maladie.

Parmi les patients atteints d'un LH en rechute ou réfractaire et considérés comme inadmissibles à la greffe, on compte deux populations distinctes. La première inclut les patients inadmissibles en raison de l'âge ou de comorbidités limitantes; cette inadmissibilité est considérée comme permanente. La visée du traitement est palliative. Le brentuximab védotine se veut tout au plus une option supplémentaire, s'ajoutant à la gemcitabine et aux alcaloïdes de la vinca, pour retarder le recours à des thérapies subséquentes. Cette population est peu représentée dans les données évaluées.

La deuxième population inclut les patients dont la maladie est réfractaire ou dont la réponse à une polychimiothérapie a été de courte durée (échec). Les patients affectés sont moins âgés et, outre le LH, ils ont habituellement un bon état de santé général. L'objectif pour ces patients est d'administrer un traitement pharmacologique suffisamment efficace pour pouvoir recourir à une GCSA. L'état d'inadmissibilité en raison d'une maladie réfractaire se veut temporaire. Toutefois, il est peu probable qu'un autre régime de polychimiothérapie induise une réponse satisfaisante. Le brentuximab védotine, par son mécanisme d'action différent qui cible le CD30, représenterait une nouvelle option de traitement en pont à la greffe (dont la visée est curative).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique d'Adcetris^{MC} n'est pas démontrée pour le traitement du LH après l'échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie chez des patients inadmissibles à la GCSA.

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

Motifs de la position majoritaire

- Les données proviennent d'une étude de faible niveau de preuve; elles sont insuffisantes pour statuer sur les bénéfices cliniques du brentuximab védotine, en raison notamment des

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

limites méthodologiques affectant la validité interne.

- Selon les critères d'inclusion, la population de l'étude diffère de celle visée dans l'indication demandée quant au nombre de traitements antérieurs reçus. De plus, les patients inclus dans l'étude sont majoritairement des patients avec une maladie réfractaire et dont l'inadmissibilité à la greffe est temporaire. L'indication demandée par le fabricant vise une population plus large, incluant également les patients inadmissibles à la greffe de façon permanente.
- Ce médicament peut difficilement être considéré comme un pont à la greffe, car parmi les patients greffés, plus de patients ont dû recevoir un autre traitement pharmacologique après le brentuximab védotine et avant la greffe, que ceux qui n'ont pas eu recours à un autre traitement.
- Ce médicament présente un profil d'innocuité favorable en comparaison avec les polychimiothérapies.
- Malgré un besoin de santé très important et bien ciblé, les nouvelles données évaluées ne permettent pas d'établir qu'il pourrait combler ce besoin, en raison de nombreuses incertitudes.

Motif de la position minoritaire

- Les données concernant l'efficacité du brentuximab védotine sur les patients atteints d'un LH dans des contextes de soins différents suggèrent la plausibilité biologique d'une efficacité dans l'indication ciblée.
- Les taux de réponse tumorale objective et la durée médiane de celles-ci seraient considérés comme suffisants dans la pratique québécoise pour procéder à la GSCA chez plusieurs patients, ce qui permet de considérer le brentuximab védotine comme une option de traitement en pont à la greffe.
- Le besoin de santé que pourrait combler le brentuximab védotine comme pont à la greffe est considéré comme très important, en raison de la visée curative de cette procédure et du fait que la population susceptible de recevoir ce médicament ne dispose pas d'options thérapeutiques efficaces.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ansell SM.** Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;93(5):704-15.
- **Chen R, Gopal AK, Smith SE, et coll.** Five-years survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128(12):1562-6.
- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Connors JM, Jurczak W, Ansell SM, et coll.** Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(4):331-44.
- **Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, et coll.** Brentuximab vedotin in transplant-naïve patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma; analysis of two phase I studies. *Oncologist* 2019;17:1073-80.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Adcetris^{MC} – Lymphome de Hodgkin.** Québec. QC : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Adcetris-LH_2013_10_CAV.pdf
- **Moskowitz CH, Nademane A, Masszi T, et coll.** AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1853-62.
- **Moskowitz CH, Walewski J, Nademane A, et coll.** Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood* 2018;132:2639-42.
- **Walewski J, Hellmann A, Sritanaratkul N, et coll.** Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy. *Br J Haematol* 2018. doi: 10.1111/bjh.15539.
- **Younes A, Gopal AK, Smith SE, et coll.** Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2183-9.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).