

## **FASENRA PEN<sup>MC</sup>**

### ***Asthme éosinophilique grave***

#### **Avis transmis au ministre en février 2021**

**Marque de commerce :** Fasenra Pen

**Dénomination commune :** Benralizumab

**Fabricant :** AZC

**Forme :** Solution pour injection sous-cutanée (stylo)

**Teneur :** 30 mg/ml (1 ml)

#### **Inscription – Avec conditions**

---

##### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Fasenra Pen<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave, si les conditions suivantes sont respectées.

##### **Conditions**

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

##### **Indication reconnue pour le paiement**

- ◆ pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez les adultes :
  - qui ont une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 300 cellules/microlitre ( $0,30 \times 10^9/l$ ) au moment d'amorcer un traitement par le benralizumab, ou qui avaient cette concentration avant d'avoir amorcé un traitement par autre médicament ciblant l'interleukine-5 (IL-5);  
et
  - dont les symptômes ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal. Par traitement optimal, on entend une utilisation d'un corticostéroïde inhalé à une dose équivalente à 1 000 mcg de propionate de fluticasone, un agoniste  $\beta_2$  à longue action et l'essai d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, d'un antimuscarinique à longue action en inhalation ou de la théophylline;  
et
  - ayant présenté au moins deux exacerbations dans la dernière année, nécessitant l'usage d'un corticostéroïde systémique ou une augmentation de la dose de ce dernier chez les patients qui en reçoivent de façon continue.

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

Le médecin doit fournir le nombre d'exacerbations dans la dernière année, comme défini précédemment, et le résultat à l'un des questionnaires suivants :

- Asthma Control Questionnaire (ACQ);  
ou
- Asthma Control Test (ACT);  
ou
- St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ);  
ou
- Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ).

Lors de la demande initiale, le médecin doit avoir préalablement vérifié la technique d'inhalation, l'observance au traitement pharmacologique et la mise en place de stratégies visant à réduire l'exposition aux pneumoallergènes auxquels la personne a obtenu un résultat positif lors d'un test cutané ou d'une épreuve de réactivité *in vitro*.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 8 mois.

Lors de la deuxième demande, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution de 0,5 point ou plus au ACQ;  
ou
- une augmentation de 3 points ou plus au ACT;  
ou
- une diminution de 4 points ou plus au SGRQ;  
ou
- une augmentation de 0,5 point ou plus au AQLQ.

La deuxième demande sera autorisée pour une durée maximale de 12 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve du maintien des effets bénéfiques à l'un des questionnaires précédemment mentionnés, ou d'une diminution du nombre d'exacerbations annuelles, telle que définie précédemment.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 30 mg toutes les 4 semaines pour les trois premières doses suivies de 30 mg toutes les 8 semaines par la suite.

- ◆ pour le traitement de l'asthme grave nécessitant l'utilisation d'un corticostéroïde oral de façon continue depuis au moins 3 mois, chez les adultes qui ont une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 150 cellules/microlitre ( $0,15 \times 10^9/l$ ) au moment d'amorcer le

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

traitement par le benralizumab, ou qui avaient cette concentration avant d'avoir amorcé le traitement avec un autre médicament ciblant l'interleukine-5 (IL-5).

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 8 mois.

Lors de la deuxième demande, le médecin doit confirmer une diminution de la dose d'entretien de corticostéroïde équivalente à 10 mg ou plus de prednisone ou d'au moins 50 % par rapport à celle avant le début du traitement au benralizumab.

La deuxième demande sera autorisée pour une durée maximale de 12 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit confirmer le maintien de la diminution de la dose d'entretien de corticostéroïde oral.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 30 mg toutes les 4 semaines pour les trois premières doses suivies de 30 mg toutes les 8 semaines par la suite.

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-5 (IL-5R $\alpha$ ), notamment exprimé à la surface des éosinophiles. Cet agent réduit la production et la survie des éosinophiles, médiateurs de l'inflammation des voies respiratoires. Le nombre de ces éosinophiles peut être augmenté chez les personnes dont l'asthme n'est pas maîtrisé. Le benralizumab est indiqué « en traitement d'entretien d'appoint chez les patients adultes atteints d'asthme éosinophilique grave ». La solution injectable SC de benralizumab sous forme de seringue préremplie est actuellement inscrite dans la section des médicaments d'exception des listes des médicaments. La teneur de la solution injectable SC contenue dans le stylo auto-injecteur est la même que celle de la seringue préremplie. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de la solution injectable SC en stylo auto-injecteur à usage unique de benralizumab.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la solution injectable SC en seringue préremplie a déjà été reconnue par l'INESSS [en 2018](#) pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave, notamment sur la base des études SIROCCO (Bleecker 2016), CALIMA (FitzGerald 2016) et ZONDA (Nair 2017).

Dans le cadre des présents travaux, les études AMES (Martin 2019) et GRECO (Ferguson 2019) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude AMES est un essai de phase I, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Il a pour but de comparer le profil pharmacocinétique d'une dose unique de 30 mg de benralizumab administrée par voie SC à

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

partir d'un stylo auto-injecteur à celui obtenu à partir de la seringue préremplie sur 180 adultes sains. Les paramètres d'évaluation sont la surface sous la courbe (SSC) et la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ).

Les résultats démontrent que les  $C_{max}$  ainsi que les SSC suivant l'administration SC au moyen des deux dispositifs (stylo auto-injecteur et seringue préremplie) sont équivalentes. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % du ratio des moyennes géométriques du produit test, par rapport à celles du produit de référence, est compris entre 80 et 125 %. Les résultats obtenus sur les paramètres pharmacocinétiques permettent donc de conclure que le benralizumab contenu dans chacun des deux dispositifs a une biodisponibilité comparable, en fonction des critères définis par Santé Canada. Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour comparer la biodisponibilité selon le site de l'injection, les résultats démontrent que les profils pharmacocinétiques sont similaires lorsque le benralizumab est administré à l'abdomen et dans le cadran supérieur du bras. À l'opposé, les critères de bioéquivalence ne sont pas satisfaits pour une injection à la cuisse; les concentrations plasmatiques du benralizumab sont augmentées d'environ 15 à 30 %. Cette comparaison est cependant de nature exploratoire. Santé Canada a suggéré d'alterner les sites d'injection pour amoindrir cet effet.

Pour ce qui est de l'innocuité, l'incidence des effets indésirables totaux et liés au traitement est similaire dans les deux groupes. Un patient du groupe traité au moyen de l'auto-injecteur a présenté une réaction au site d'injection, comparativement à aucun patient traité à l'aide de la seringue. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

L'étude GRECO est un essai de phase III, à un seul groupe, qui a pour objectif d'évaluer la fonctionnalité, la performance et la fiabilité d'utilisation de l'auto-injecteur pour l'injection SC du benralizumab à domicile. Les adultes atteints d'asthme éosinophilique grave ont reçu cinq injections de 30 mg, espacées chacune de quatre semaines. Les trois premières injections ont été effectuées par le professionnel de la santé ou par le patient supervisé. Les deux dernières ont été réalisées par le patient ou le proche aidant à domicile. Un questionnaire sur la fonctionnalité du dispositif a été rempli à la fin de chaque injection par le patient.

Les résultats montrent que lors des injections 4 et 5, le benralizumab a été adéquatement administré à domicile à l'aide de l'auto-injecteur par 97,4 % et 96,6 % des patients, respectivement. La majorité (plus de 95 %) des patients et des proches aidants ont jugé le stylo commode et facile d'utilisation. Par ailleurs, une étude similaire réalisée avec la seringue préremplie avait donné des résultats comparables (Ferguson 2018).

### **Besoin de santé**

Actuellement, les patients atteints d'asthme éosinophilique grave peuvent être traités par des agents biologiques tels que le mépolizumab sous forme de poudre et de solution injectable SC en seringue et stylo ou le benralizumab en seringue préremplie. Par conséquent, la solution injectable en stylo auto-injecteur représenterait tout au plus une option de traitement additionnel.

**En conclusion**, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la solution injectable SC de benralizumab sous forme de stylo auto-injecteur à la teneur de 30 mg/ml.

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

## JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un stylo auto-injecteur Fasenra Pen<sup>MC</sup> est de 3 876,92 \$. Ce prix est identique à celui des seringues préremplies Fasenra<sup>MC</sup>, lesquelles contiennent la même quantité de benralizumab.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts a été soumise par le fabricant. Celle-ci compare le coût de traitement du stylo auto-injecteur de benralizumab à celui des seringues préremplies, sur un horizon d'un an. Elle s'appuie sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires des deux dispositifs. Le coût d'acquisition du benralizumab, de la marge bénéficiaire du grossiste, des services professionnels des pharmaciens ainsi que ceux liés à son administration sont considérés. Sur cette base, le fabricant estime que le coût annuel du stylo auto-injecteur est plus faible que celui de la seringue préremplie, puisque son utilisation réduirait le nombre de visites en clinique pour administrer le médicament; les économies estimées seraient ainsi attribuables à la réduction de l'utilisation des ressources en soins de santé ainsi que des heures de travail perdues par les patients ou leurs proches aidants. Selon la perspective du payeur public (MSSS), il estime que le stylo auto-injecteur permettrait des économies de ■ \$ la première année de traitement et de ■ \$ les années subséquentes. Selon une perspective sociétale, ces économies seraient de ■ \$ la première année de traitement et de ■ \$ les années subséquentes.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que les différents dispositifs d'administration puissent avoir une efficacité ou une innocuité différentielles. Toutefois, en l'absence de données comparatives, il ne peut accorder de bénéfice au stylo auto-injecteur de benralizumab quant à son impact sur le nombre de visites en clinique pour son administration sous-cutanée. Par ailleurs, selon la monographie du produit, les deux dispositifs permettent au patient ou au proche aidant d'administrer eux-mêmes le benralizumab. Ainsi, l'INESSS estime que le coût de traitement administré avec l'auto-injecteur serait identique à celui administré avec la seringue préremplie.

## CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant l'inscription du stylo auto-injecteur de benralizumab sur la *Liste des médicaments*. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques. Les principales hypothèses du fabricant et de l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

## Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans) <sup>a</sup>	■, ■ et ■	s. o.
Nombre de seringues préremplies de benralizumab (sur 3 ans)	s. o.	2 037, 2 933 et 3 830 <sup>b</sup>
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché du stylo auto-injecteur de benralizumab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	95 %
Provenance des parts de marché	Seringues préremplies de benralizumab	Seringues préremplies de benralizumab
<b>COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Coût de traitement	Coût de traitement annuel <sup>c</sup>	
	Première année	Année subséquente
Stylo auto-injecteur de benralizumab	■ \$	■ \$
Seringues préremplies de benralizumab	■ \$	■ \$
	Coût par injection <sup>c</sup>	
	3 876,92 \$	
	3 876,92 \$	

s. o. : Sans objet.

- a Ces patients incluent ceux nécessitant un traitement pour l'asthme éosinophilique grave non maîtrisé et un traitement biologique d'appoint.
- b Estimations dérivées des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant du 1<sup>er</sup> avril 2018 au 30 septembre 2020.
- c Ces coûts excluent la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien.

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription du stylo auto-injecteur de benralizumab, le traitement de ■ patients ■ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, une approche différente de celle du fabricant est retenue pour estimer la population admissible au traitement ainsi que les parts de marché du stylo auto-injecteur. Ainsi, il se base plutôt sur les statistiques de facturation de la RAMQ concernant les seringues préremplies de benralizumab sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> avril 2018 et le 30 septembre 2020, afin d'extrapoler le nombre de stylos auto-injecteurs qui serait remboursé au cours des trois prochaines années. De plus, des données portant sur l'utilisation de l'auto-injecteur et des seringues préremplies pour administration SC de mépolizumab, issues des statistiques de facturation de la RAMQ, sont disponibles, ce qui permet d'estimer la proportion des parts de marché détenues par le dispositif auto-injecteur. Le mépolizumab est un traitement disponible également indiqué pour l'asthme éosinophilique grave, selon les mêmes modalités d'injection que le benralizumab. Ainsi, sur cette base, l'INESSS estime que les parts de marché du stylo auto-injecteur seraient de 95 % dès la première année suivant son inscription. Les modifications apportées n'ont pas d'impact sur les résultats nets de l'analyse.

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

**Impacts budgétaires de l'inscription de Fasentra Pen<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients atteints d'asthme éosinophilique grave (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	7 501 840 \$	10 801 099 \$	14 108 112 \$	32 411 051 \$
Nombre d'auto-injecteurs	1 935	2 786	3 639	8 360
<b>IMPACT NET</b>				
RAMQ <sup>b</sup>	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription du stylo auto-injecteur de benralizumab n'aurait aucune incidence budgétaire pour la RAMQ.

**CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI**

Il est recommandé au ministre d'inscrire le benralizumab sous forme de solution injectable SC en stylo auto-injecteur sur les listes des médicaments, à certaines conditions. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique du benralizumab sous forme de solution injectable SC en seringue préremplie a déjà été reconnue pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave.
- La teneur de la solution injectable SC contenue dans le stylo auto-injecteur est la même que celle de la seringue préremplie.
- La biodisponibilité du benralizumab administrée à l'aide du stylo auto-injecteur est comparable à celle de la seringue préremplie.
- L'auto-injecteur ne comble pas un besoin de santé; il représente une option additionnelle.
- Il est attendu que l'efficacité et l'innocuité associées à l'auto-injecteur soient comparables à celles de la seringue préremplie. Quant au coût de traitement du stylo auto-injecteur de benralizumab, il est équivalent à celui de la seringue préremplie, ce qui en fait une option efficiente. Toutefois, il convient de rappeler que la seringue préremplie avait été jugée non efficiente pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave par l'INESSS lors de son évaluation [en 2018](#).
- Aucune incidence sur le budget de la RAMQ n'est attendue après l'inscription du stylo auto-injecteur sur les listes.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de la solution injectable SC de benralizumab sous forme de stylo auto-injecteur sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

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

## INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

La seringue préremplie de benralizumab a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle, laquelle n'est pas tenue en compte dans les présentes analyses économiques. Or, le prix négocié du stylo auto-injecteur devrait être tout au plus équivalent à celui négocié pour la seringue préremplie.

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **AstraZeneca Canada Inc.** Fasentra<sup>MC</sup> Monographie de produit. Mississauga, Ontario: AstraZeneca Canada Inc.; 2020. [En ligne. Page consultée le 8 décembre 2020]: <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/fasentra-product-monograph-fr.pdf>
- **Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et coll.** Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10056):2115-27
- **Ferguson GT, Mansur AH, Jacobs JS, et coll.** Assessment of an accessorized pre-filled syringe for home-administered benralizumab in severe asthma. *J Asthma Allergy* 2018;11: 63–72.
- **Fergusson GT, Cole J, Aurivillius M, et coll.** Single-use autoinjector functionality and reliability for at-home administration of benralizumab for patients with severe asthma: GRECO Trial Results. *J Asthma Allergy* 2019;12:363-73.
- **FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et coll.** Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10056):2128-41.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Fasentra<sup>MC</sup>–Asthme éosinophile grave. Québec, QC, INESSS : Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Septembre\\_2018/Fasentra\\_2018\\_08.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2018/Fasentra_2018_08.pdf)
- **Martin UM, Fuhr R, Forte P, et coll.** Comparison of autoinjector with accessorized prefilled syringe for benralizumab pharmacokinetic exposure: AMES trial results. *J Asthma* 2019;doi: 10.1080/02770903.2019.1663428
- **Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et coll.** Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376(25):2448-58.
- **Santé Canada.** Ligne directrice sur les normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. Entrée en vigueur le 1 juillet 2018. 17 p. [En ligne. Page consultée le 12 décembre 2020] [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes.pdf)

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

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