



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Zanubrutinib (Brukinsa)

Indication : Dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez l'adulte.

Promoteur : BeiGene Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Brukinsa?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Brukinsa dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Brukinsa ne doit être remboursé que chez les adultes atteints d'une LLC n'ayant jamais été traitée pour qui les traitements à base de fludarabine ne sont pas appropriés ou chez les patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire ayant reçu au moins un traitement général. Les personnes admissibles doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste). Les patients dont la maladie a progressé pendant un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et ceux atteints d'une leucémie à prolymphocytes ou d'un syndrome de Richter ne doivent pas être admissibles au remboursement.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Brukinsa ne doit être remboursé que s'il est prescrit par des cliniciens possédant une expertise et une expérience du traitement de la LLC et du suivi thérapeutique, et s'il entraîne des économies pour les régimes d'assurance médicaments publics comparativement à l'ibrutinib ou à l'acalabrutinib. Les personnes dont la maladie progresse pendant le traitement ou qui ne tolèrent pas le médicament cessent d'être admissibles au remboursement.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes de deux essais cliniques en cours, Brukinsa retarde la progression de la maladie chez les patients atteints d'une LLC n'ayant jamais été traitée, par comparaison à la combinaison bendamustine-rituximab, et améliore le taux de réponse global (TRG) chez les patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire par rapport à l'ibrutinib.
- Malgré les limites des données probantes existantes, l'efficacité de Brukinsa a été jugée du même ordre que celle d'autres inhibiteurs de la BTK accessibles au Canada (soit l'acalabrutinib et l'ibrutinib).
- Brukinsa répond aux besoins des patients d'avoir davantage d'options de traitement de la LLC qui soient mieux tolérées et dont le profil de toxicité soit meilleur que celui des chimio-immunothérapies et des inhibiteurs de la BTK actuels.



Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Brukinsa devrait permettre aux régimes d'assurance médicaments publics d'économiser environ 4 millions de dollars sur les trois prochaines années chez la population admissible. Afin de s'assurer que ces économies sont obtenues, le coût de Brukinsa doit être inférieur au coût de l'ibrutinib et de l'acalabrutinib pour les régimes d'assurance médicaments.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la leucémie lymphoïde chronique?

La LLC est une maladie dans laquelle il y a une croissance et une accumulation démesurées de petits lymphocytes B matures dans différents endroits de l'organisme, comme le sang, la moelle osseuse, les nœuds lymphatiques et le tissu lymphoïde. Les symptômes des patients atteints de LLC ressemblent à ceux du lymphome, soit de la fièvre, des frissons, des sueurs nocturnes et une perte de poids non voulue. Parmi les autres signes courants, on compte la fatigue, l'enflure des nœuds lymphatiques ou une splénomégalie. Cependant, certains patients ne présentent aucun symptôme visible. La LLC est le type de leucémie le plus courant dans les pays occidentaux; d'après les statistiques canadiennes sur le cancer de 2018, l'incidence des LLC était de 6,0 pour 100 000 personnes (soit 1 725 nouveaux cas).

Besoins non comblés en matière de leucémie lymphoïde chronique

Il n'existe pas de traitement curatif de la LLC; par conséquent, les patients ont besoin d'un traitement permanent. Ils peuvent aussi arrêter de répondre aux traitements actuels ou présenter une rechute en raison de l'apparition d'une résistance des cellules tumorales. Ils pourraient également ne pas tolérer les effets toxiques et les interactions médicamenteuses des traitements actuels.

Combien coûte Brukinsa?

Le traitement par Brukinsa devrait coûter environ 272 \$ par jour (7 614 \$ par cycle de 28 jours), par patient.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du zanubrutinib dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon les données probantes de deux essais cliniques randomisés (ECR) de phase III menés en mode ouvert (cohorte 1 de l'essai SEQUOIA et essai ALPINE), toujours en cours, le zanubrutinib procure un bénéfice clinique supplémentaire chez les patients atteints de LLC. Dans la cohorte 1 de l'essai SEQUOIA (N = 479), la survie sans progression (SSP) présente une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) entre le groupe du zanubrutinib et celui de la combinaison bendamustine-rituximab chez les patients atteints d'une LLC n'ayant jamais été traitée. Lors de l'essai SEQUOIA, la SSP médiane n'avait pas encore été atteinte dans le groupe du zanubrutinib, tandis qu'elle était de 33,7 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 28,1 mois à non estimable [NE]) dans le groupe de la combinaison bendamustine-rituximab. Selon l'évaluation d'un comité d'examen indépendant (CEI) comparant le zanubrutinib et la combinaison bendamustine-rituximab, le rapport des risques instantanés (RRI) de la SSP était de 0,42 (IC à 95 % de 0,28 à 0,63; $p < 0,0001$), à l'avantage du zanubrutinib. Lors de l'essai ALPINE (N = 652) mené chez les patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire, la différence de taux de réponse globale (TRG) entre le groupe du zanubrutinib (78,3 %) et celui de l'ibrutinib (62,5 %) était statistiquement significative ($p = 0,0006$; RRI de 1,25; IC à 95 % de 1,10 à 1,41), ce qui montre à la fois la non-infériorité et la supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib. Dans l'ensemble, la fréquence des événements indésirables (EI) était du même ordre entre les groupes de traitement des essais SEQUOIA et ALPINE, à l'exception de la fibrillation auriculaire et du flutter auriculaire dans l'essai ALPINE (4,6 % dans le groupe du zanubrutinib et 12,0 % dans celui de l'ibrutinib, $p = 0,0006$). Les résultats en matière de qualité de vie étaient également du même ordre entre les groupes de traitement dans les deux essais SEQUOIA et ALPINE.

Le CEEP reconnaît le besoin d'options de traitement supplémentaires de la LLC, et en particulier de traitements mieux tolérés et dont le profil de toxicité soit meilleur que celui des chimio-immunothérapies et des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) employés actuellement. Dans ce contexte, les inhibiteurs de la BTK sont, de fait, devenus le traitement usuel au Canada contre la LLC, car les patients et les cliniciens reconnaissent la valeur ajoutée clinique d'un traitement oral ciblé, bien toléré dans cette population de patients. Les observations provenant des groupes de défense des intérêts des patients soulignent un besoin d'autres options thérapeutiques qui procurent une rémission et une survie plus longues, et améliorent la qualité de vie tout en présentant moins d'effets secondaires. À la lumière des données probantes, le CEEP conclut que le zanubrutinib comble certains besoins soulevés par les patients, car il constitue une autre option thérapeutique par voie orale qui pourrait entraîner moins d'effets secondaires et ne présenter aucune détérioration apparente de la qualité de vie.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le zanubrutinib et aux prix accessibles au public pour l'ibrutinib et l'acalabrutinib, le zanubrutinib est moins couteux que l'ibrutinib et l'acalabrutinib. Comme le zanubrutinib est jugé aussi efficace que l'ibrutinib et l'acalabrutinib, le cout total du zanubrutinib devrait être inférieur au cout total de l'ibrutinib ou au cout total de l'acalabrutinib.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

| Condition de remboursement | Justification | Conseils de mise en œuvre |
|---|---|---|
| Amorce du traitement | | |
| 1. Le traitement est amorcé chez des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de LLC remplissant un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> 1.1. LLC n'ayant jamais été traitée pour qui les traitements à base de fludarabine ne sont pas appropriés; 1.2. LLC r/r chez le patient ayant reçu au moins un traitement général. | D'après les données probantes issues des essais SEQUOIA et ALPINE, le zanubrutinib présente des bénéfices d'importance clinique tant chez les patients atteints d'une LLC n'ayant jamais été traitée par rapport à la combinaison bendamustine-rituximab que chez les patients atteints d'une LLC r/r ayant reçu au moins un traitement autre qu'un inhibiteur de la BTK par rapport à l'ibrutinib. | — |
| 2. Les patients ont un bon indice fonctionnel ECOG. | Aucune donnée probante n'appuie l'existence d'un bénéfice du zanubrutinib chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG > 2 au départ. Pour être admissibles aux essais SEQUOIA et ALPINE, les patients devaient avoir un indice fonctionnel ECOG de 0, 1 ou 2. | — |
| 3. Les patients ne se trouvent pas dans l'une des situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> 3.1. progression antérieure de la maladie pendant un traitement par un inhibiteur de la BTK; 3.2. leucémie à polymphocytes ou syndrome de Richter. | Aucune donnée probante n'appuie l'existence d'un bénéfice du zanubrutinib chez les patients dont la maladie a progressé sous traitement par un inhibiteur de la BTK ou les patients atteints d'une leucémie à polymphocytes ou d'un syndrome de Richter, puisque ces patients étaient exclus des essais SEQUOIA et ALPINE. | Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS mentionnent qu'aucune donnée probante provenant d'essais cliniques ne laisse croire que les patients présentant une progression de la maladie pendant la prise d'un inhibiteur de la BTK bénéficieraient d'un traitement par un autre inhibiteur covalent de la BTK. |
| Renouveau | | |
| 4. Le renouvellement du zanubrutinib n'est fondé que sur les évaluations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> 4.1. analyse sanguine et examen physique tous les 1 à 3 mois au départ, puis à une moins grande fréquence (soit tous les 3 à 6 mois), à la discrétion du médecin traitant. | Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS et les commentaires du groupe de cliniciens, la réponse au traitement est évaluée en fonction des variations de numération dans le sang périphérique et des examens physiques, qui peuvent facilement être effectués par le clinicien traitant des patients. | — |

| Condition de remboursement | Justification | Conseils de mise en œuvre |
|---|---|---------------------------|
| Arrêt du traitement | | |
| 5. Le traitement par le zanubrutinib cesse dans les éventualités suivantes : <ul style="list-style-type: none"> 5.1. progression de la maladie selon les critères d'évaluation de la réponse de l'iwCLL; 5.2. apparition d'effets toxiques inacceptables. | Nous n'avons pas trouvé de données probantes démontrant qu'il serait efficace de poursuivre le traitement par le zanubrutinib après la progression de la maladie. | — |
| Prescription | | |
| 6. Le zanubrutinib est prescrit par un clinicien expert possédant l'expérience du traitement de la LLC et de la surveillance du traitement. | Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit uniquement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale. | — |
| Prix | | |
| 7. Le zanubrutinib permet aux régimes d'assurance médicaments de faire des économies par rapport au coût du traitement de la LLC par l'ibrutinib ou l'acalabrutinib chez l'adulte. | Au prix indiqué, le zanubrutinib est économique par rapport à l'ibrutinib ou à l'acalabrutinib. L'analyse s'appuie sur les prix courants accessibles au public et ne tient pas compte d'éventuels prix négociés confidentiels. Le prix du zanubrutinib doit être négocié afin d'assurer le maintien des économies estimées. | — |

BTK = tyrosine kinase de Bruton; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; iwCLL = International Workshop on chronic lymphocytic leukemia; LLC = leucémie lymphoïde chronique; r/r = récidivante ou réfractaire

Points de discussion

- L'examen porte sur le traitement de première intention de deux groupes de patients atteints de LLC : certains ne présentant pas de facteurs génétiques de risque élevé (délétion 17p, mutation de *TP53* ou gène *IGHV* non muté) qui ne peuvent pas recevoir de traitement par la combinaison fludarabine-cyclophosphamide-rituximab; et d'autres qui présentent des facteurs de risque élevé et dont la maladie ne répondra pas à un traitement par la combinaison fludarabine-cyclophosphamide-rituximab. Les patients de ces deux groupes pourraient être candidats à un traitement par des inhibiteurs de la BTK ou des combinaisons de chimio-immunothérapie (bendamustine-rituximab, vénétoclax-obinutuzumab ou chlorambucil-obinutuzumab, par exemple). Cependant, le remboursement et l'accès aux inhibiteurs de la BTK varient selon les provinces et les territoires. Dans un tel contexte, chez les personnes pour qui un traitement de première intention par des inhibiteurs de la BTK est jugé approprié, le zanubrutinib représenterait une option thérapeutique supplémentaire en raison de la supériorité établie en matière de SSP par rapport à la combinaison bendamustine-rituximab, bien que cette combinaison ne soit que rarement utilisée au Canada.

- Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, chez les patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire, les inhibiteurs de la BTK seraient de préférence employés chez les patients ayant déjà reçu un traitement de première intention à base de vénétoclax ou chez ceux dont la maladie présente un risque élevé. On pourrait également employer de préférence la combinaison vénétoclax-rituximab chez les patients qui ont déjà reçu un inhibiteur de la BTK en traitement de première intention. Dans ce contexte, le zanubrutinib représenterait probablement l'inhibiteur de la BTK de prédilection (par rapport à l'ibrutinib), étant donné les résultats de l'essai ALPINE (qui établissent la supériorité de ce traitement par rapport à l'ibrutinib en matière de TRG et de SSP et pour sa moindre toxicité). Le manque de données probantes de comparaison directe entre le zanubrutinib et l'acalabrutinib limite les conclusions quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives de ces deux médicaments.
- Le promoteur a soumis une métaanalyse en réseau (MR) et une comparaison indirecte ajustée par appariements (CIAA) entre le zanubrutinib et les comparateurs pertinents au Canada, mais les limites importantes de ces analyses pourraient restreindre l'interprétabilité des résultats d'efficacité et d'innocuité comparatives et mettre à mal la généralisabilité de ces résultats aux patients du Canada. Parmi les limites associées à la MR, on compte l'exclusion de la combinaison vénétoclax-obinutuzumab des comparateurs du zanubrutinib dans le traitement de la LLC. Dans l'ensemble, le Comité ne peut donc tirer que des conclusions limitées quant au bénéfice relatif du zanubrutinib par rapport aux inhibiteurs de la BTK existants (soit l'ibrutinib et l'acalabrutinib) ou à la combinaison vénétoclax-obinutuzumab chez les patients atteints d'une LLC n'ayant jamais été traitée ou d'une LLC récidivante ou réfractaire d'après les données probantes comparatives indirectes qui ont été présentées.
- Aucune différence n'a été observée entre le zanubrutinib, l'ibrutinib et la combinaison bendamustine-rituximab lors des essais SEQUOIA et ALPINE en matière de qualité de vie liée à la santé (QVLS), évaluée au moyen du questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-30) et du questionnaire EQ-5D à 5 niveaux (EQ-5D-5L). Somme toute, le zanubrutinib n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie des patients. Cependant, les analyses statistiques présentent des limites et n'ont pas permis d'obtenir une différence minimale d'importance clinique. Par conséquent, il n'a pas été possible de formuler de conclusions définitives en matière de QVLS. Ainsi, l'interprétation qu'on peut faire des données sur la qualité de vie disponibles est limitée.
- Les observations des groupes de défense des intérêts des patients mettent l'accent sur l'importance d'avoir le choix pour le patient et de disposer d'autres options thérapeutiques qui assurent une rémission et une survie plus longues, et améliorent la qualité de vie tout en présentant moins d'effets secondaires. À la lumière des données probantes des essais SEQUOIA et ALPINE, le CEEP en arrive à la conclusion que le zanubrutinib répond à certains des besoins soulevés par les patients, car il constitue une autre option thérapeutique par voie orale qui peut entraîner des effets secondaires réduits et ne présenter aucune détérioration apparente de la qualité de vie.
- Le CEEP se penche sur le profil d'innocuité du zanubrutinib et considère qu'il cadre avec le profil connu des inhibiteurs de la BTK. Dans l'ensemble, la fréquence des EI et des événements indésirables

graves (EIG) est comparable dans les deux groupes de traitement, à quelques exceptions près. Dans l'essai SEQUOIA, le zanubrutinib est associé à une plus grande incidence d'hémorragies et d'infections des voies respiratoires supérieures que la combinaison bendamustine-rituximab. Dans l'essai ALPINE, les patients traités par l'ibrutinib ont présenté une plus grande incidence de fibrillation auriculaire et de flutter auriculaire, qui sont des effets secondaires importants des inhibiteurs de la BTK, par comparaison aux patients traités par le zanubrutinib. Étant donné le manque de données probantes comparant directement l'efficacité et l'innocuité du zanubrutinib avec celles de l'ibrutinib, de l'acalabrutinib ou de la combinaison vénétoclax-obinutuzumab en traitement de première intention, et avec celles du rituximab dans le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire, les résultats ne permettent pas de déterminer le traitement optimal chez ces patients. Par ailleurs, la MR soumise par le promoteur n'évalue pas les effets néfastes, et l'évaluation des EI varie entre les essais inclus dans la CIAA, ce qui constitue une limite. À la lumière des données probantes disponibles, le CEEP conclut que le zanubrutinib pourrait présenter moins d'effets secondaires que les traitements comparateurs.

- Le CEEP se penche sur l'analyse de minimisation des coûts entre le zanubrutinib et l'ibrutinib ou l'acalabrutinib soumise par le promoteur. L'hypothèse du promoteur selon laquelle ces traitements ont une efficacité et une innocuité comparables est jugée appropriée; les économies engendrées par l'utilisation du zanubrutinib, toujours selon les estimations du promoteur, sont jugées substantielles. L'analyse fournie ne porte que sur les prix courants accessibles au public, alors qu'il faudrait aussi prendre en compte les prix confidentiels de l'ibrutinib et de l'acalabrutinib afin de s'assurer que les économies estimées par le promoteur sont bien obtenues avec le zanubrutinib.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Considérations éthiques**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 12 juillet 2023

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Un membre n'a pas participé en raison d'un conflit d'intérêts.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.