

## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### **DOLUTÉGRAVIR** **(Tivicay — ViiV Healthcare ULC)** **Indication : Infection au VIH**

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que dolutégravir soit inscrit sur la liste des médicaments dans le traitement du VIH, à la fois chez les adultes vierges de tout traitement, chez les adultes déjà traités et chez les enfants de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, en association avec d'autres antirétroviraux.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Deux essais contrôlés randomisés (ECR) menés auprès de sujets vierges de tout de traitement a démontré que dolutégravir n'était pas inférieur à raltégravir (SPRING-2 ; N = 822) et que, combiné à abacavir/lamivudine, il était supérieur à éfavirenz/ténofovir/emtricitabine (SINGLE ; N = 833). Un ECR (SAILING ; N = 724) a démontré que dolutégravir était supérieur au raltégravir chez les sujets déjà traités.
2. Au prix indiqué et à la dose recommandée (18,50 \$ ; 50 mg i.d.), dolutégravir est moins coûteux que raltégravir (27,00 \$ ; 400 mg b.i.d.).

#### **Contexte :**

Dolutégravir est un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase du VIH (INSTI) utilisé en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection au VIH chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus qui pèsent au moins 40 kg. Dolutégravir se présente sous forme de comprimés oraux de 50 mg à la dose habituelle d'un comprimé par jour. Pour les sujets adultes ayant une résistance virale démontrée à d'autres médicaments de la classe des INSTI, la dose recommandée est de 50 mg deux fois par jour. Dolutégravir est également recommandé à une dose de 50 mg deux fois par jour chez les sujets qui n'ont jamais reçu de médicaments de la classe des INSTI et qui sont traités de façon concomitante avec des inducteurs puissants des cytochromes P450.

#### **Résumé des considérations du CCEM**

Le CCEM a examiné les informations suivantes préparées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen systématique des ECR se rapportant à dolutégravir, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant, ainsi qu'un résumé de l'information soumise par le groupe de sujets sur les résultats et enjeux importants pour les personnes vivant avec le VIH.

### **Données recueillies des sujets**

Ce qui suit est un résumé des informations clés fournies par un groupe de sujets qui a répondu à l'appel de commentaires du PCEM :

- De nombreuses personnes vivant avec le VIH éprouvent des problèmes de santé mentale en raison des effets secondaires du traitement ou à la stigmatisation, la discrimination et le stress associés à cette infection. La fatigue est courante, à la fois avant et après le commencement du traitement, ce qui rend difficile le maintien d'une routine alimentaire et sportive et peut avoir des conséquences sur la capacité de l'individu à occuper un emploi.
- La majorité des personnes atteintes du VIH peut jouir d'une longue vie en maintenant une charge virale indétectable (suppression virale) et en gérant leur VIH comme ils le feraient pour une maladie chronique. Toutefois, l'adhésion au traitement du VIH est essentielle, et la non-adhésion au traitement peut conduire à la pharmacorésistance à cette classe de médicaments, laquelle exige la sélection d'un nouveau schéma thérapeutique parmi les autres options de traitement. Les schémas thérapeutiques peuvent souvent être modifiés chez les personnes ayant le VIH/sida ; par conséquent, il est nécessaire d'avoir accès à une gamme de traitements contre le VIH.

### **Essais cliniques**

Trois ECR et une étude ouverte non comparative ont été inclus dans l'analyse systématique du PCEM, dont deux chez des sujets vierges de tout traitement et deux chez des sujets déjà traités.

- Sujets vierges de tout traitement : SPRING-2 et SINGLE consistaient en des essais de phase III, en double insu, de non-infériorité menés chez des sujets vierges de tout traitement antirétroviral. Les participants à l'essai SPRING-2 ont été répartis de façon aléatoire et ont reçu soit dolutégravir 50 mg i.d., soit raltégravir 400 mg b.i.d., ces deux médicaments étant combinés avec abacavir, lamivudine ou ténofovir/emtricitabine une fois par jour. Les participants à l'essai SINGLE ont été répartis de façon aléatoire et ont reçu soit dolutégravir 50 mg i.d., en association avec abacavir/lamivudine une fois par jour ou éfavirenz/ténofovir/emtricitabine une fois par jour.
- Sujets déjà traités : SAILING consistait en un essai de phase III de non-infériorité, en double insu, à double placebo, contrôlé en actif, multicentrique, et à groupe parallèle mené chez des sujets résistants à  $\geq 2$  classes de médicaments antirétroviraux, mais vierges de tout traitement composé de médicaments de la classe des INSTI. Les sujets ont reçu de façon aléatoire soit dolutégravir 50 mg i.d. soit raltégravir 400 mg b.i.d., ces deux médicaments étant combinés avec un traitement de fond optimisé (TFO) sélectionné par l'enquêteur. VIKING-3 consistait en une étude ouverte non comparative chez des sujets atteints de VIH qui ont déjà été largement exposés aux médicaments antirétroviraux et qui sont porteurs d'un virus présentant des manifestations phénotypiques et génotypiques d'une résistance aux médicaments de la classe des INSTI. Pour être admissible à participer à l'essai VIKING-3, la quantification des copies de l'acide ribonucléique (ARN) plasmatique du VIH chez les sujets devait être  $\geq 500$  copies/ml, et les sujets devaient présenter une résistance à raltégravir ou à elvitégravir ainsi qu'à deux ou plusieurs autres classes de médicaments antirétroviraux.

### Résultats

Les résultats ont été définis a priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a particulièrement débattu de ce qui suit :

- Succès virologique — Proportion de sujets chez lesquels la quantification des copies de l'ARN plasmatique du VIH (charge virale) était < 50 copies/ml jusqu'à la semaine 48, sur la base de l'analyse éclair définie par la Food and Drug Administration (FDA). Dans cet algorithme, on considérait que les sujets chez qui la dernière valeur des copies de l'ARN du VIH connue dans la fenêtre d'analyse de la 48<sup>e</sup> semaine (p. ex., de la 42<sup>e</sup> à la 54<sup>e</sup> semaine) était < 50 copies/ml avaient répondu, et que les sujets chez qui la quantification des copies de l'ARN du VIH était ≥ 50 copies/ml dans la fenêtre d'analyse, ou pour lesquels des données n'étaient pas disponibles dans la fenêtre d'analyse, n'avaient pas répondu.
- Échec virologique — Proportion de sujets chez lesquels la quantification des copies de l'ARN plasmatique du VIH était ≥ 50 copies/ml.
- EQ-5D — Générique non particulier à la maladie ; instrument de préférence utilitaire qui inclut un système de description utilisé pour coter cinq dimensions de la santé : mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur/gêne, et anxiété/dépression.
- Progression de l'état pathologique/maladie associés au VIH (morbidity) — enregistrée et évaluée selon le système de classification révisé du CDC en date de 1993 pour l'infection au VIH chez les adultes.
- Variations du CD4+ par rapport à la numération de base
- Résistance aux médicaments de la classe des INSTI — la proportion de sujets porteurs du virus décelable et chez qui des manifestations génotypiques ou phénotypiques de résistance aux médicaments de la classe des INSTI sont démontrées d'ici la 48<sup>e</sup> semaine.
- Effets indésirables graves — Nombre total des effets indésirables et abandons en raison d'effets indésirables.

Le point d'arrêt d'efficacité primaire était la proportion des sujets chez qui la quantification des copies de l'ARN était < 50 copies/ml à la 48<sup>e</sup> semaine pour les études SPRING-2, SINGLE et SAILING, et à la 24<sup>e</sup> semaine pour l'étude VIKING-3.

### Efficacité

#### Études chez les sujets vierges de tout traitement antirétroviral

- La proportion de sujets chez qui la quantification des copies de l'ARN plasmatique du VIH était < 50 copies/ml a été signalée comme suit :
  - SPRING-2 : Dans l'analyse du projet thérapeutique (APT), 88 % des sujets du groupe de dolutégravir et 85 % des sujets du groupe de raltégravir avec une différence ajustée de 2,5 (IC à 95 % : -2,2 à 7,1). Dans l'analyse par protocole (APP), 90 % des sujets du groupe de dolutégravir et 88 % des sujets du groupe de raltégravir, avec une différence ajustée de 1,6 (IC à 95 % : -2,7 à 5,9). À la 48<sup>e</sup> semaine, Dolutégravir a démontré une non-infériorité au raltégravir, mais pas de supériorité.
  - SINGLE : dans l'APT, 88 % des sujets figurant dans les groupes de dolutégravir et de abacavir/lamivudine, et 81 % des sujets du groupe éfavirenz/ténofovir/emtricitabine, avec une différence ajustée de 7,4 (IC à 95 % : 2,5 à 12,3). Dans l'APP, 90 % des sujets figurant dans les groupes de dolutégravir et abacavir/lamivudine, et 81 % des sujets dans le groupe éfavirenz/ténofovir/emtricitabine avec une différence ajustée de 8,7 (IC à 95 % : 3,9 à 13,4). Dolutégravir a démontré une non-infériorité et une supériorité à éfavirenz/ténofovir/emtricitabine à la 48<sup>e</sup> semaine.

- La proportion des sujets chez qui la quantification des copies de l'ARN plasmatique du VIH était  $\geq 50$  copies/ml a été signalée comme suit :
  - SPRING-2 : 5 % des sujets du groupe dolutégravir contre 8 % dans le groupe de raltégravir à la 48<sup>e</sup> semaine. À 96<sup>e</sup> semaine, le taux signalé (5 %) des sujets chez qui la quantification des copies de l'ARN du VIH était  $\geq 50$  copies/ml a été maintenu chez les sujets du groupe de dolutégravir, tandis que la proportion des sujets du groupe raltégravir a atteint un taux de 10 %.
  - SINGLE : la proportion des sujets chez qui la quantification des copies de l'ARN du VIH était  $\geq 50$  copies/ml à la 48<sup>e</sup> semaine était de 5 % et de 6 %, respectivement, pour les groupes de dolutégravir et abacavir/lamivudine, et éfavirenz/ténofovir/emtricitabine. 7 % des sujets des deux groupes présentaient une quantification des copies de l'ARN du VIH  $\geq 50$  copies/ml à la 96<sup>e</sup> semaine.
- Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans l'EQ-5D entre les groupes de dolutégravir et raltégravir à la 48<sup>e</sup> semaine ( $P = 0,452$ ) et à la 96<sup>e</sup> semaine ( $P = 0,301$ ) lors de l'essai SPRING-2, ou entre les groupes de dolutégravir + abacavir/lamivudine et éfavirenz/ténofovir/emtricitabine à la 48<sup>e</sup> semaine ( $P = 0,891$ ) et à la 96<sup>e</sup> semaine ( $P = 0,516$ ).
- La proportion des sujets présentant une morbidité liée au VIH a été signalée comme suit :
  - SPRING-2 : 2 % des sujets du groupe de dolutégravir contre 2 % des sujets du groupe de raltégravir à la 48<sup>e</sup> semaine, et 3 % des sujets du groupe de dolutégravir contre 2 % des sujets du groupe de raltégravir à la 96<sup>e</sup> semaine.
  - SINGLE : 3 % des sujets du groupe de dolutégravir + abacavir/lamivudine comparativement à 4 % des sujets du groupe de éfavirenz/ténofovir/emtricitabine à la 48<sup>e</sup> semaine, et 5 % des sujets du groupe de dolutégravir + abacavir/lamivudine comparativement à 6 % des sujets du groupe de éfavirenz/ténofovir/emtricitabine à la 96<sup>e</sup> semaine.

### **Études chez les sujets déjà traités avec des antirétroviraux**

- La proportion des sujets chez qui la quantification des copies de l'ARN plasmatique du VIH était  $< 50$  copies/ml a été signalée comme suit :
  - SAILING : Dans l'APT, 71 % des sujets du groupe de dolutégravir et 64 % des sujets du groupe de raltégravir avec une différence ajustée de 7,4 (IC à 95 % : 0,7 à 14,2). Dans l'APP, 73 % des sujets du groupe de dolutégravir et 66 % des sujets du groupe de raltégravir, avec une différence ajustée de 7,5 % (IC à 95 % : 0,6 % à 14,3 %). Dolutégravir a démontré une non-infériorité et une supériorité à raltégravir à la 48<sup>e</sup> semaine.
  - VIKING-3 : 69 % des sujets à la 24<sup>e</sup> semaine et 63 % à la 48<sup>e</sup> semaine.
- Il y n'avait aucune différence statistiquement significative dans l'EQ-5D entre les groupes de dolutégravir et de raltégravir à la 48<sup>e</sup> semaine de l'essai SAILING.
- Dans l'essai SAILING, le pourcentage de sujets présentant une quantification des copies de l'ARN plasmatique du VIH  $\geq 50$  copies/ml était plus faible chez le groupe de dolutégravir comparé au groupe de raltégravir (20 % contre 28 % à la 48<sup>e</sup> semaine).

### ***Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)***

- La proportion des sujets chez qui au moins un effet indésirable s'est manifesté a été signalée comme suit :
  - SPRING-2 : 82 % des sujets du groupe de dolutégravir et 83 % des sujets du groupe de raltégravir à la 48<sup>e</sup> semaine, et 85 % dans les deux groupes à la 96<sup>e</sup> semaine.

- SINGLE : 89 % des sujets du groupe de dolutégravir + abacavir/lamivudine et 92 % des sujets du groupe éfavirenz/ténofovir/emtricitabine à la 48<sup>e</sup> semaine, 91 % dans le groupe de dolutégravir et 94 % dans le groupe de éfavirenz/ténofovir/emtricitabine à la 96<sup>e</sup> semaine.
- SAILING : 78 % des sujets du groupe de dolutégravir et 79 % des sujets du groupe de raltégravir à la 48<sup>e</sup> semaine.
- VIKING-3 : 91 % des sujets du groupe de dolutégravir à la 48<sup>e</sup> semaine.
- La proportion de sujets ayant déclaré au moins un événement indésirable grave a été signalée comme suit :
  - SPRING-2 : 7 % des sujets du groupe de dolutégravir et 8 % des sujets du groupe de raltégravir à la 48<sup>e</sup> semaine, 10 % des sujets du groupe de dolutégravir et 12 % des sujets du groupe de raltégravir à la 96<sup>e</sup> semaine.
  - SINGLE : 9 % des sujets du groupe de dolutégravir + abacavir/lamivudine et 8 % des sujets du groupe de éfavirenz/ténofovir/emtricitabine à la 48<sup>e</sup> semaine, 11 % des sujets du groupe de dolutégravir et 12 % des sujets du groupe de éfavirenz/ténofovir/emtricitabine à la 96<sup>e</sup> semaine.
  - SAILING : 9 % des sujets du groupe de dolutégravir et 12 % des sujets du groupe de raltégravir à la 48<sup>e</sup> semaine.
  - VIKING-3 : 21 % des sujets du groupe de dolutégravir à la 48<sup>e</sup> semaine.
- La proportion de sujets qui ont abandonné en raison d'effets indésirables a été signalée comme suit :
  - SPRING-2 : 2 % des sujets du groupe de dolutégravir et 2 % des sujets du groupe de raltégravir à la 48<sup>e</sup> semaine et à la 96<sup>e</sup> semaine.
  - SINGLE : 2 % des sujets du groupe de dolutégravir + abacavir/lamivudine et 10 % des sujets du groupe de éfavirenz/ténofovir/emtricitabine à la 48<sup>e</sup> semaine, 3 % des sujets du groupe de dolutégravir et 12 % des sujets du groupe de éfavirenz/ténofovir/emtricitabine à la 96<sup>e</sup> semaine.
  - SAILING : 2 % des sujets du groupe de dolutégravir et 4 % des sujets du groupe de raltégravir à la 48<sup>e</sup> semaine.
  - VIKING-3 : 4 % des sujets du groupe de dolutégravir à la 48<sup>e</sup> semaine.

### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a fourni une analyse coût-utilité à la fois pour les sujets vierges de tout traitement et les sujets déjà traités (vierges de tout traitement composé d'un inhibiteur de l'intégrase) sur un horizon temporel correspondant à la durée de toute une vie du point de vue du payeur public canadien. Une approche par microsimulation a été utilisée dans le modèle économique permettant aux manifestations individuelles d'événements accumulés d'influer sur la probabilité de progression de la maladie, y compris les facteurs, comme les CD4 + numération globulaire, charge virale, statut de la prophylaxie des infections opportunistes, âge, sexe et score de risque de Framingham. Les sujets simulés sont passés par des états de santé mutuellement exclusifs, lesquels sont définis en termes de VIH avec ou sans infections opportunistes, combinés à l'état de santé lié aux maladies cardio-vasculaires. Lorsque les sujets sont passés par l'approche de microsimulation, ils ont vécu la progression naturelle de l'infection par le VIH. Les résultats cliniques comprenaient : une quantification des copies de l'ARN du VIH < 50 copies/ml à la 48<sup>e</sup> semaine, un taux de suppression virale, une quantification mensuelle du CD4 + numération globulaire ainsi qu'un taux mensuel de remontée de la charge virale (taux d'échec tardif).

Au cours de l'analyse des sujets vierges de tout traitement, dolutégravir a été comparé avec les traitements de première intention suivants : raltégravir + 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), éfavirenz/ténofovir/emtricitabine (Atripla), darunavir associé à ritonavir + 2 INTI, atazanavir associé à ritonavir + 2 INTI, cobicistat/elvitégravir/emtricitabine/ténofovir (Stribild), rilpivirine/emtricitabine/ténofovir (Complera), et associé à ritonavir (LPV/r) + 2 INTI. L'innocuité et l'efficacité clinique comparatives provenaient des essais cliniques (dolutégravir contre Atripla [SINGLE] ; dolutégravir contre raltégravir [SPRING-2] ; et dolutégravir contre darunavir associé à ritonavir [FLAMINGO et STARTMRK]), et d'une méta-analyse en réseau pour les autres comparateurs.

Dans l'analyse des sujets déjà traités (mais vierges de tout inhibiteur de l'intégrase), dolutégravir a été comparé à raltégravir, puis au traitement de fond optimisé (TFO). Les données d'efficacité proviennent de l'essai SAILING. On a supposé qu'un régime thérapeutique de darunavir associé à ritonavir + ténofovir était un TFO, d'après la population de référence de l'essai SAILING.

Le fabricant a signalé que chez les sujets vierges de tout traitement, dolutégravir représentait la stratégie dominante (c.-à-d., moins coûteuse et plus efficace) comparativement au raltégravir + 2 INTI, Atripla, darunavir associé à ritonavir + 2 INTI et autres comparateurs indirects (Complera, Stribild, atazanavir associé à ritonavir + 2 INTI et LPV/r + 2 INTI). Chez les sujets déjà traités (vierges de tout inhibiteur de l'intégrase), le fabricant a signalé que dolutégravir représentait la stratégie dominante comparativement au raltégravir, chacun de ces médicaments étant utilisé en association avec le TFO.

Dolutégravir restait financièrement avantageux comparativement à la plupart des comparateurs. Cependant, le PCEM a noté que le modèle du fabricant présentait les limitations suivantes :

- Bien que des résultats intermédiaires soient utilisés dans le modèle économique et qu'ils soient liés aux résultats cliniques, ces substituts sont des marqueurs largement reconnus de futures manifestations cliniques, et dont les prescripteurs se servent pour influencer les décisions thérapeutiques.
- Le coût de la thérapie antirétrovirale est l'élément clé des coûts (représentant ~87 % de la totalité des coûts). Les coûts de la thérapie antirétrovirale sont plus faibles pour dolutégravir, en raison de son coût d'acquisition plus faible (pour certains, mais pas pour tous les comparateurs) ainsi que de sa plus faible probabilité d'échec/résistance au traitement (associée au recours aux traitements de deuxième et sixième intention plus coûteux).
- La dose quotidienne recommandée de dolutégravir chez les sujets porteurs du virus résistant aux autres inhibiteurs de l'intégrase est de 50 mg b.i.d. (37,00 \$ par jour). Aucune information économique n'a été fournie pour cette population de sujets.

L'attractivité économique du dolutégravir repose sur le prix indiqué. À la dose quotidienne recommandée de 50 mg i.d., dolutégravir (18,50 \$ par jour) est moins coûteux que raltégravir (27,00 \$ par jour à raison de 400 mg b.i.d.).

### Autres sujets de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Bien que l'indication de Santé Canada pour dolutégravir inclue les sujets âgés de 12 à 18 ans, aucun des ECR n'incluait d'adolescents dans ce groupe d'âge. Sur demande, le fabricant a présenté une étude non comparative ouverte de phase 1/2 (IMPAACT P1093) se rapportant à la sécurité de dolutégravir + TFO chez cinq cohortes définies selon l'âge, parmi lesquelles 23 adolescents ( $\geq 12$  ans à  $< 18$  ans) avaient participé à une étude de 24 semaines.
- Dolutégravir n'est actuellement pas disponible comme composant des produits combinés à doses fixes ; il est donc possible qu'un régime thérapeutique impliquant dolutégravir ait augmenté le fardeau de la prise quotidienne de comprimés par rapport à certains autres schémas thérapeutiques. Des études relatives à dolutégravir combiné se présentant sous forme d'un seul comprimé utilisé avec des schémas thérapeutiques de base sont en cours.
- FLAMINGO, une étude de non-infériorité randomisée ouverte en phase III de 96 semaines a comparé dolutégravir 50 mg i.d. au darunavir 800 mg plus ritonavir 100 mg (darunavir associé à ritonavir), un régime thérapeutique d'inhibiteur de la protéase unique quotidien chez les sujets vierges de tout traitement. Cet essai ne figurait pas à l'examen parce que les résultats de l'étude n'étaient pas disponibles au moment du dépôt de la demande d'évaluation. Après 48 semaines, dolutégravir était non inférieur et statistiquement supérieur au darunavir associé à ritonavir chez les sujets démontrant une quantification des copies de l'ARN du VIH  $< 50$  copies/ml, avec aucune différence dans l'EQ-5D et aucune mutation résistante liée au traitement. Le profil général d'innocuité de dolutégravir était semblable à celui de darunavir rehaussé du ritonavir sur une période de 48 semaines.

### Membres du CCEM :

D<sup>r</sup> Robert Peterson (président), D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (vice-présidente), D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, M<sup>me</sup> Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> John Hawboldt, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, D<sup>r</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, D<sup>r</sup> James Silvius et D<sup>r</sup> Adil Virani.

### Réunion du 15 juillet 2014

#### Membres absents :

Aucun

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

### À propos de ce document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participants au PCEM. Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM délibère sur l'examen et émet une recommandation ou publie un compte rendu de ses conseils. L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Le fabricant a examiné ce document et n'a pas demandé le retrait des informations confidentielles conformément aux *Directives sur la confidentialité du PCEM*. Les recommandations du CCEM ou comptes rendus de ses conseils ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-elles destinées à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**