

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

dolutégravir/lamivudine

DOVATO 50 mg/300 mg,**comprimé pelliculé****Modification des conditions de l'inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 27 août 2025**

- Antirétroviraux
- Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 09/07/2025).

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'indication et aux posologies de l'AMM, uniquement chez l'adulte et l'adolescent âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg :

- naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm³, une charge virale (CV) inférieure à 500 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules ;
- pré-traités, ayant de façon stable une CV < 50 copies/mL depuis au moins un an, plus de 350 CD4/mm³ et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Août 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Modification de RCP
Précisions	Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités DOVATO (dolutégravir/lamivudine) suite à une variation approuvée en date du 31/10/2024 (CHMP) visant à apporter une mise à jour des informations quant à l'utilisation de dolutégravir pendant la grossesse et au moment de la conception, sur la base notamment des résultats finaux des études observationnelles TSEPAMO et ESWATINI.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « DOVATO est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez l'adulte et l'adolescent âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg, sans résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase, ou à la lamivudine (voir rubrique 5.1 du RCP) ». Périmètre de l'indication concerné par la demande : « DOVATO est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg : – naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm³, une CV inférieure à 500 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules ; – pré-traités, ayant de façon stable une CV < 50 copies/mL depuis au moins un an, plus de 350 CD4/mm³ et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules. ».
DCI (code ATC) Présentations concernées*	dolutégravir/lamivudine (J05AR25) DOVATO 50 mg/300 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant polypropylène de 30 comprimés (CIP : 34009 301 825 5 0) – plaquette thermoformée PVC polychlorotrifluoroéthylène avec sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 302 802 8 7) – 3 plaquettes thermoformées PVC polychlorotrifluoroéthylène avec sécurité enfant de 30 comprimés (conditionnement multiple) (CIP : 34009 302 802 9 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	VIIV HEALTHCARE SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale : 01/07/2019 (procédure centralisée) Rectificatifs et teneur : – Décision CE du 21/03/2024 : EMEA/H/C/004909/R/0045 - sections 4.1, 4.2, 4.4, 9 impactées dans le RCP (+ notice) Objet de la variation : Renouvellement de l'autorisation de Mise sur le Marché. Date de dépôt : 22/09/2023 Date opinion du CHMP : 25/01/2024 – EMEA/H/C/004909/IB/0050 – sections 6.3, 9 et 10 impactées dans le RCP (+ notice)

	Objet de la variation : Extension de la durée de conservation du produit fini de 36 mois à 48 mois pour la présentation de DOVATO en flacon. Date de dépôt : 02/07/2024 Date opinion du CHMP : 19/07/2024 – EMA/H/C/004909/WS2620/0047 – section 4.6 impactée dans le RCP (+ notice) Objet de la variation : Mise à jour des informations concernant l'utilisation du dolutégravir pendant la grossesse et au moment de la conception, sur la base notamment des résultats finaux des études observationnelles TSEPAMO et ESWATINI. Mise à jour du PGR version 5.0. Date de dépôt : 24/11/2023 Date opinion du CHMP : 31/10/2024
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle – Renouvellement non restreint
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 27 août 2025.

2. Complément d'informations

De nouveaux résultats concernant l'étude observationnelle menée au Botswana, l'étude TSEPAMO sont disponibles et ont été intégrés dans le RCP de la spécialité DOVATO (dolutégravir/lamivudine).

Pour rappel, l'étude TSEPAMO a été conçue à l'origine pour évaluer les effets indésirables à la naissance (y compris les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN)) chez les nourrissons exposés à l'éfavirenz (EFV) au moment de la conception¹.

En mai 2018, le dolutégravir a fait l'objet d'un signal de pharmacovigilance portant sur un risque potentiel d'anomalies de fermeture du tube neural liée à la prise, en début de grossesse, du dolutégravir², sur la base des conclusions préliminaires de l'étude TSEPAMO. En accord avec l'ANSM et l'EMA, un courrier a été adressé aux professionnels de santé concernés par le laboratoire ViiV Healthcare titulaire de l'AMM des spécialités contenant le dolutégravir³. Depuis que le signal d'AFTN a été observé pour la première fois dans l'étude TSEPAMO en mai 2018, le nombre de nourrissons exposés au DTG lors de la conception a augmenté. Les données de l'étude TSEPAMO ne montrent pas de différence significative de la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural (0,11%) (IC 95% 0,06-0,19%) (Mars 2022⁴, Juillet 2022)⁵ chez les nourrissons dont les mères avaient pris du dolutégravir au moment de la conception (plus de 9 400 expositions) par rapport à celles ayant pris des traitements

¹ Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. Zash R, et al. N Engl J Med. 2019; August 29, 2019

² Anomalies de fermeture du tube neural chez les enfants nés de mères traitées par le dolutégravir pendant la grossesse - Point d'information – 25/05/2018. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anomalies-de-fermeture-du-tube-neural-chez-les-enfants-nes-de-meres-traitees-par-le-dolutegravir-pendant-la-grossesse-Point-d-information#:~:text=Les%20anomalies%20de%20fermeture%20du,de%20vo%C3%BBte%20cr%C3%A2nienne%20\(anenc%C3%A9phalie\).](https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anomalies-de-fermeture-du-tube-neural-chez-les-enfants-nes-de-meres-traitees-par-le-dolutegravir-pendant-la-grossesse-Point-d-information#:~:text=Les%20anomalies%20de%20fermeture%20du,de%20vo%C3%BBte%20cr%C3%A2nienne%20(anenc%C3%A9phalie).)

³ Lettre aux professionnels de santé, dolutégravir 2018

⁴ Module 2.5 Clinical Overview - Table 5 : Prevalence Rate of NTDs by ARV and HIV Exposure Categories – Tsepamo Data to 31 March 2022 in Comparison to Earlier Time Points (page 15)

⁵ STUDY PROGRESS UPDATE PROVIDED TO VIIV HEALTHCARE – January 9, 2024 (updated) 2. Birth defect data progress and description c. Neural tube defects (NTDs) by sub-group (page 3)

antirétroviraux ne contenant pas de dolutégravir au moment de la conception (0,11%) (IC 95% 0,07-0,16), ou par rapport aux femmes n'étant pas infectées par le VIH (0,07%) (IC 95% 0,05-0,08%).

De plus, les données de l'étude ESWATINI montrent la même prévalence d'anomalies de fermeture du tube neural (0,08%) (IC 95% 0,02-0,21) chez les nourrissons dont les mères avaient pris du dolutégravir au moment de la conception (plus de 4 800 expositions), que chez les nourrissons nés de femmes n'étant pas infectées par le VIH (0,08%) (IC 95% 0,04-0,13%)⁴.

A titre d'information, l'incidence des anomalies de fermeture du tube neural au sein de la population générale varie de 0,5 à 1 cas pour 1 000 naissances d'enfants vivants (0,05 à 0,1%).

Par ailleurs, les données analysées à partir du Registre des Grossesses sous Antirétroviraux (APR) sur plus de 1 000 grossesses exposées au traitement par dolutégravir pendant le premier trimestre, n'indiquent pas de risque accru d'anomalies congénitales majeures avec le dolutégravir par rapport au taux de base ou aux femmes infectées par le VIH.

Lors des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal avec dolutégravir, aucun effet délétère sur le développement, incluant les anomalies de fermeture du tube neural, n'a été mis en évidence (voir rubrique 5.3 du RCP).

De plus, les nouvelles recommandations, en date du 25 avril 2024, de la Haute Autorité de Santé concernant la « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant »⁶, recommande l'usage du dolutégravir pendant la grossesse.

→ Modifications apportées au RCP :

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes (date du rectificatif : 31/10/2024) :

- « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement
 - DOVATO peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.
 - Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 grossesses exposées) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né.
 - Dans l'espèce humaine, le dolutégravir traverse le placenta. Chez des femmes enceintes vivant avec le VIH, la concentration médiane de dolutégravir observée dans le cordon ombilical du fœtus a été environ 1,3 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle.
 - On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant les effets du dolutégravir chez les nouveau-nés.
- 4.8. Effets indésirables
- 4.9. Surdosage »

Pour plus de précisions, se référer au RCP.

→ Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) :

A la date de cet avis, le PGR le plus récent pour cette spécialité correspond à la version N°5.0 incluant des données jusqu'au 19 juillet 2023. Le résumé de la classification des risques associés à l'utilisation de DOVATO (dolutégravir/lamivudine) dans le cadre du PGR est présenté dans le tableau suivant :

⁶ Recommandation Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant HAS, avril 2024. Disponible sur : [Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant](#)

Tableau 1 : Résumé de la classification des risques associés à l'utilisation de DOVATO (dolutégravir/lamivudine)

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Dolutégravir : Anomalies du tube neural
Informations manquantes	Dolutégravir/lamivudine : Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Source: European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for DOVATO (dolutégravir/lamivudine). Module 1.8.2, p34.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 09/07/2025).

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'indication et aux posologies de l'AMM, uniquement chez l'adulte et l'adolescent âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg :

- naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm³, une charge virale (CV) inférieure à 500 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules ;
- pré-traités, ayant de façon stable une CV < 50 copies/mL depuis au moins un an, plus de 350 CD4/mm³ et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.

4. Autres recommandations de la Commission

→ Recommandations particulières

La section « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP a été modifiée sur la base des nouvelles données des études observationnelles ESWATINI et TSEPAMO. Toutefois, le dernier PGR (version N°5.0) disponible à la date de ce présent avis mentionne les anomalies du tube neural comme un risque important potentiel. Ainsi, la Commission recommande que les femmes en âge de procréer soient averties des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural lorsque la prescription du dolutégravir est souhaitable.

Par ailleurs, le patient doit être informé d'une possible prise de poids engendrée par le dolutégravir, soulignée par les associations de patients.