

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

dolutégravir/rilpivirine

JULUCA 50 mg/25 mg,**comprimé pelliculé****Modification des conditions de l'inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 27 août 2025**

- **VIH**
- **Adulte**
- **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 25/08/2018 et du 22/09/2021).

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement de de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez l'adulte virologiquement contrôlé (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase.

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) de la spécialité JULUCA (dolutégravir/rilpivirine) 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 : « JULUCA est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez l'adulte virologiquement contrôlé (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement anti-rétroviral stable depuis au moins six mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 5.1). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	dolutégravir/rilpivirine (J05AR21) JULUCA 50 mg/25 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 301 448 2 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)	16/05/2018 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : – EMEA/H/C/004427/WS1810/0028 Objet de la variation : Soumission du rapport final de l'étude EuroSIDA (201177 – étude de catégorie 3 listée dans le PGR). Date de dépôt : 07/05/2020 Date opinion du CHMP : 14/01/2021 – EMEA/H/C/004427/IB/0035 (décision CE du 31/01/2022) - section 4.6 impactée dans le RCP (+ notice) Objet de la variation : Implémentation de la recommandation du PRAC concernant l'ajout de l'information relative au passage du dolutégravir dans le lait maternel. Date de dépôt : 30/03/2021 Date opinion du CHMP : 21/05/2021 – EMEA/H/C/004427/IB/0037 (décision CE du 31/01/2022) – sections 4.4 et 4.8 impactées dans le RCP (+ notice). Objet de la variation : Implémentation de la recommandation du PRAC (EMA/H/C/PSUSA/00010689/202011) concernant l'ajout de l'augmentation du poids corporel et des paramètres métaboliques en sections 4.4 et 4.8. Date de dépôt : 29/06/2021 Date opinion du CHMP : 23/08/2021

- EMEA/H/C/004427/WS/2192/0040 (décision CE du 12/01/2023) - section 4.8 impactée dans le RCP (+ notice)

Objet de la variation : Suite à la finalisation de la procédure EMEA/H/C/PSUSA/00010075/202101, ajout de l'effet indésirable « suicide » (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique) avec une fréquence « rare » en section 4.8.

Date de dépôt : 12/11/2021

Date opinion du CHMP : 10/02/2022

- EMEA/H/C/004427/IB/0042 (décision CE du 12/01/2023) – sections 4.8 impactées dans le RCP (+ notice)

Objet de la variation : Modification requise par le PRAC suite à l'évaluation du PSUR (EMEA/H/C/PSUSA/00010689/202105). Ajout de l'effet indésirable « attaque de panique » en section 4.8 avec une fréquence « peu fréquent ».

Date de dépôt : 02/02/2022

Date opinion du CHMP : 24/02/2022

- EMEA/H/C/004427/WS2210/0041

Objet de la variation : Mise à jour du PGR version 3.1 avec suppression de 3 risques importants (réactions d'hypersensibilité au dolutégravir, affections hépatobiliaires et éruptions cutanées graves) et harmonisation des risques de tous les PGR contenant du dolutégravir.

Date de dépôt : 10/12/2021

Date opinion du CHMP : 10/03/2022

- EMEA/H/C/IG1531 (décision CE du 12/01/2023) – sections 4.4 et 4.6 impactées dans le RCP (+ notice)

Objet de la variation : Suite à la recommandation du CHMP, suppression de l'information liée à la transmission sexuelle du VIH et mise à jour du texte concernant la transmission du VIH chez les femmes qui allaitent.

Date de dépôt : 21/07/2022

Date opinion du CHMP : 19/08/2022

- EMEA/H/C/004427/WS2268 (décision CE du 12/01/2023) – sections 4.4 et 4.8 impactées dans le RCP (+ notice)

Objet de la variation : Mise à jour du libellé en section 4.4 relatif au lien de causalité entre les augmentations du poids corporel et le traitement antirétroviral. Ajout de l'effet indésirable « augmentation du poids » en section 4.8 avec une fréquence « fréquent ».

Date de dépôt : 25/04/2022

Date opinion du CHMP : 01/09/2022

- EMEA/H/C/004427/WS2323/0045

Objet de la variation : Soumission du rapport final de l'étude 200336 (étude de catégorie 3 dans le PGR). Mise à jour du PGR version 4.0 incluant la suppression de l'étude 200336 du Plan de Pharmacovigilance et mise à jour de la date prévue du rapport final pour l'étude COMBINE-2.

Date de dépôt : 17/06/2022

Date opinion du CHMP : 01/09/2022

- EMEA/H/C/004427/WS2334/0046 (décision CE du 12/01/2023) – sections 4.6 et 5.3 impactées dans le RCP

Objet de la variation : Mise à jour de la section 4.6 du RCP afin d'inclure des informations sur la grossesse et l'allaitement sur la base de données publiées

dans la littérature médicale sur DolPHIN-1 (Dolutégravir chez les mères enceintes séropositives et leurs nouveau-nés, NCT02245022). Mise à jour de la section 5.3 afin d'inclure des changements administratifs.

Date de dépôt : 08/07/2022

Date opinion du CHMP : 22/09/2022

– Décision CE du 12/01/2023 : EMEA/H/C/004427/R/0049 – sections 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3, 6.3 impactées dans le RCP (+ notice)

Objet de la variation : Renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché

Date de dépôt : 27/07/2022

Date opinion du CHMP : 10/11/2022

– EMEA/H/C/004427/IB/0050

Objet de la variation : Mise à jour du PGR version 5.0 afin de modifier la date prévue des rapports finaux pour les études 201636 (SWORD-1) et 201637 (SWORD-2), de Novembre 2022 à Décembre 2023.

Date de dépôt : 23/01/2023

Date opinion du CHMP : 14/02/2023

– EMEA/H/C/004427/IB/0050

Objet de la variation : Mise à jour du PGR version 5.0 afin de modifier la date prévue des rapports finaux pour les études 201636 (SWORD-1) et 201637 (SWORD-2), de Novembre 2022 à Décembre 2023.

Date de dépôt : 23/01/2023

Date opinion du CHMP : 14/02/2023

– EMEA/H/C/004427/II/0054

Objet de la variation : Soumission du rapport final de l'étude non-interventionnelle COMBINE-2 (étude de catégorie 3 listée dans le PGR). Mise à jour du PGR version 6.1 afin de supprimer le risque important identifié de « résistance médicamenteuse ».

Date de dépôt : 15/09/2023

Date opinion du CHMP : 30/11/2023

– EMEA/H/C/004427/II/0057/G

Objet de la variation : Soumission des rapports finaux des études 201636 (SWORD-1) et 201637 (SWORD-2) (études de catégorie 3 listées dans le PGR). Mise à jour du PGR version 7.0 afin de supprimer des informations manquantes les « données de sécurité à long terme ».

Date de dépôt : 15/12/2023

Date opinion du CHMP : 18/04/2024

– EMEA/H/C/004427/WS2620/0056 – 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 8.0.

Date de dépôt : 24/11/2023

Date opinion du CHMP : 31/10/2024

	Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle ¹ – 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 JULUCA (dolutégravir/rilpivirine).

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 conception².

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 dolutégravir³, 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 dolutégravir⁴.

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 2022⁵, Juillet 2022)⁶ 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 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%)⁵.

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%).

¹ Extrait Vidal : « Ce médicament, disponible en ville et à l'hôpital, est un médicament à prescription restreinte : il doit être obligatoirement prescrit pour la première fois à l'hôpital (prescription initiale hospitalière annuelle). La prescription peut être renouvelée par le médecin traitant (pour une durée maximale d'un an, si les examens sont satisfaisants) mais toute modification nécessite une nouvelle prescription hospitalière. Elle doit être renouvelée après 12 mois obligatoirement à l'hôpital. »

² Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. Zash R, et al. N Engl J Med. 2019; August 29, 2019

³ 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).)

⁴ Lettre aux professionnels de santé, dolutégravir 2018

⁵ 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)

⁶ STUDY PROGRESS UPDATE PROVIDED TO VIV HEALTHCARE – January 9, 2024 (updated) 2. Birth defect data progress and description c. Neural tube defects (NTDs) by sub-group (page 3)

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 »⁷, recommande l'usage du dolutégravir pendant la grossesse.

D'après les nouvelles recommandations de la HAS (2024)^{Erreur ! Signet non défini.}, JULUCA (DTG/RPV) peut être poursuivi seulement en cas de contrôle virologique soutenu préalable, aux posologies adaptées à la grossesse et en réalisant un suivi pharmacologique des concentrations au 3^e trimestre.

→ Modifications apportées au RCP :

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes (à préciser si pertinent + date du rectificatif) :

- 4.2. « Posologie et mode d'administration
 - Retrait du paragraphe posologie en cas de grossesse : « La sécurité et l'efficacité de JULUCA (DTG/RPV) pendant la grossesse n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles concernant l'utilisation de dolutégravir pendant la grossesse. Des expositions plus faibles au dolutégravir et à la rilpivirine ont été observées au cours de la grossesse. Aucune recommandation d'adaptation posologique ne peut être donnée pour JULUCA (DTG/RPV). Par conséquent, l'utilisation de JULUCA (DTG/RPV) pendant la grossesse n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4, 4.6, 5.1 et 5.2).
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
 - Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale à un stade terminal, l'association de dolutégravir/rilpivirine avec un inhibiteur puissant du CYP3A ne doit être utilisée que si le bénéfice est supérieur au risque (voir rubrique 4.2).
- 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement
 - 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 lié au dolutégravir. Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de la rilpivirine.
 - Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses exposées) sur l'utilisation de cette association double pendant la grossesse.
 - La sécurité et l'efficacité d'une bithérapie avec dolutégravir + rilpivirine n'ont pas été étudiées pendant la grossesse.
 - 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 et entre 300 et 1 000 grossesses exposées au traitement par rilpivirine pendant le

⁷ 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](#)

premier trimestre, n'indiquent pas de risque accru d'anomalies congénitales majeures avec le dolutégravir ou la rilpivirine par rapport au taux de base ou aux femmes infectées par le VIH.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées issues de l'APR (moins de 300 expositions pendant le premier trimestre) sur l'utilisation de dolutégravir + rilpivirine chez la femme enceinte.

- 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°23.1 incluant des données jusqu'au 17 octobre 2023. Le résumé de la classification des risques associés à l'utilisation de JULUCA (dolutégravir/rilpivirine) dans le cadre du PGR est présenté dans le tableau suivant :

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

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

Source: European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for JULUCA (dolutegravir/rilpivirine) Module 1.8.2, p42.

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 25/07/2018 et 22/09/2021).

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement de de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez l'adulte virologiquement contrôlé (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase.

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°23.1) 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.