Les thérapies à longue action pour la prévention et le traitement du VIH

Dr Jérôme Laflamme, MD, FRCPC, AAHIVS
Microbiologiste-infectiologue

CHU de Québec-Université Laval
IUCPQ-UL
SABSA

PNMVH | PROGRAMME NATIONAL DE MENTORAT SUR LE VIH ET LES HÉPATITES

CONFLITS D'INTÉRÊTS

- Honoraires pour présentation/consultation
  - Gilead, Viiv, Merck
- Remboursement de frais de participation à une activité éducative
  - Gilead, Viiv
- Honoraires pour comité
  - Co-Président du comité de DPC de l'AMMIQ (FMSQ)

Avertissement

- Les noms génériques seront utilisés.
- Je vais discuter d'utilisation hors indication de médicaments, ceci vous sera précisé.
- Plusieurs diapositives proviennent de Decera clinical (anciennement Clinical Care Options).
- J'ai dû faire un choix éditorial.

Objectifs

- Comprendre l'éventail des options de traitement et de prévention du VIH et la pertinence des thérapies à longue action ;
- Connaître les options thérapeutiques à longue action présentement disponibles au Québec pour le traitement et la prévention du VIH ;
- Discuter du pipeline de traitement et de prévention longue action du VIH.

Mme L.A.

Vous êtes médecin de famille dans une clinique desservant une population migrante vulnérable.

Vous recevez un appel du pharmacien d'officine: Mme L.A., une nouvelle patiente leur a demandé si elle pouvait arrêter son médicament, car elle en a assez de «cette pilule du malheur». Le pharmacien lui a redit l'importance de poursuivre sa thérapie mais il sent chez elle une détresse qu'il aimerait que vous évaluiez.

Mme L.A. est une patiente d'un de vos collègues partis à la retraite. Elle est sous ARV depuis 20 ans, avec un bon contrôle immunovriologique.

Longue-action : pourquoi ?

Fardeau psychologique d'un traitement quotidien

Précarité sociale, **instabilité** de logement, **consommation** de substances psychoactives favorisant les **oublis**

Stigma et **crainte** de la divulgation accidentelle du statut

Longue-action : pourquoi ?

Gestion des **boîtes de comprimés** en contexte de **précarité sociale** (sans domicile fixe): égarer, vol, conditions d'entreposage

Nécessité de prendre certains ARV avec un **repas gras**

Difficulté à avaler les comprimés (secondairement à leur taille)

Effets indésirables de la thérapie actuelle

Coûts de la médication actuelle (si vol, perte, etc.)

PrEP longue action

Antirétroviraux actuels et futurs

PNMVH | PROGRAMME NATIONAL DE MENTORAT SUR LE VIH ET LES HÉPATITES

Monsieur A.

Monsieur A. est un HARSAH de 28 ans. Il vient aujourd'hui dans votre bureau d'IPSPL pour un suivi de PPE VIH car il a eu des relations sexuelles anales avec des partenaires anonymes dans une soirée sans avoir pris sa PrEP de TDF/FTC.

Il se questionne sur la PrEP TDF/FTC Ses amis en prennent, mais il a toute la difficulté du monde à simplement se souvenir de prendre sa PPE et les moments où il a des activités sexuelles sont peu prévisibles.

PrEP- recommandations

Pre-exposure prophylaxis	
Indications	
• It is appropriate to prescribe PrEP to adults and adolescents who request it. • Clinicians are encouraged to assess HIV risk (e.g., using HIV risk-assessment tools) during routine health visits to identify people at increased risk of HIV who would benefit from PrEP, but who do not request it themselves, and to recommend PrEP to them. • For people suitable for PrEP for the prevention of sexually acquired HIV, whose sex assigned at birth and gender identity (or that of their partners) are not specifically named in the recommendations below, clinicians should follow recommendations that align with the person's anatomy and sexual partners.	Good practice statements

Tan et al (2025), Canadian guideline on HIV pre and postexposure prophylaxis, CMAJ 2025 December 1;197:E1374-91. doi: 10.1503/cmaj.250511

PrEP - recommandations

Longue action (cabotégravir):

- Hommes cis et femmes trans ne vivant pas avec le VIH pour lesquelles le risque d'acquisition du VIH est lié aux relations sexuelles avec des hommes cis (forte recommandation, niveau élevé de preuve)
- Hommes cis ne vivant pas avec le VIH pour lesquels le risque d'acquisition du VIH est lié à des relations sexuelles hétérosexuelles (faible recommandation, niveau modéré de preuve)

PrEP - recommandations

- Femmes cis ne vivant pas avec le VIH pour lesquelles le risque de contracter le VIH est lié à des relations hétérosexuelles (forte recommandation, niveau élevé de preuve)
- Personnes ne vivant pas avec le VIH pour lesquelles le risque de contracter le VIH est lié à l'usage de drogues injectables (faible recommandation, très faible niveau de preuve)

Cabotegravir-LA

Une introduction

PNMVH | PROGRAMME NATIONAL DE MENTORAT SUR LE VIH ET LES HÉPATITES

Cabotégravir LA - indications

- «[Cabotégravir longue action] est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg à risque pour la PPrE afin de réduire le risque de transmission sexuelle de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1).»[1]

[1]Monographie Apretude, Viiv Healthcare, 2024

Cabotégravir LA – contre-indications

- «[Cabotégravir] comprimés et [Cabotégravir] injectable sont contre-indiqués chez les personnes :
  - qui présentent une hypersensibilité au cabotégravir, à un ingrédient des préparations, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant des contenants.
  - dont le statut sérologique pour le VIH-1 est inconnu ou positif.»[1]

[1]Monographie Apretude, Viiv Healthcare, 2024

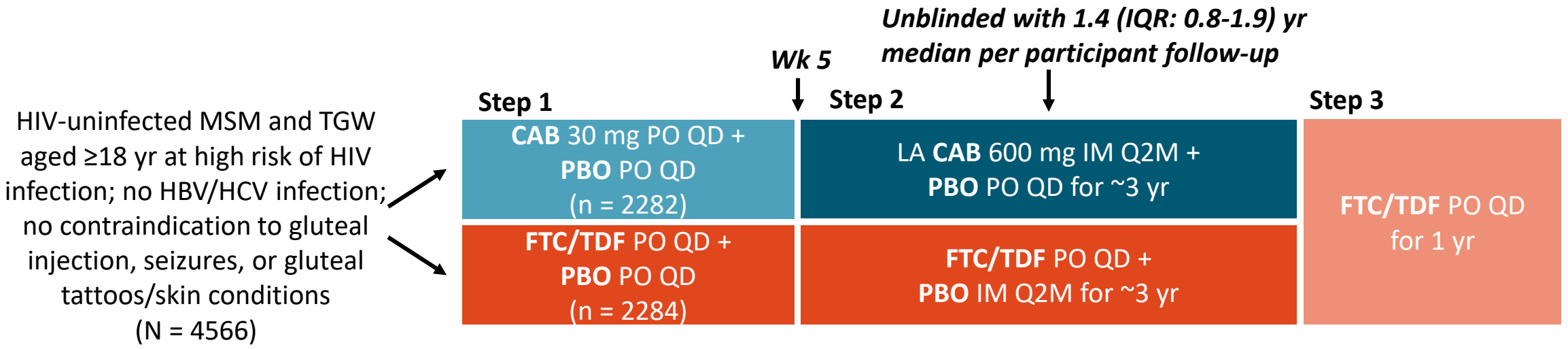
Cabotégravir LA - contre-indications

- Interactions avec inducteurs puissants UGT1A1 et UGT1A9
  - Anticonvulsivants: carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital et phénytoïne
  - Antimycobactériens: rifampine, rifapentine

[1]Monographie Apretude, Viiv Healthcare, 2024

HPTN 083 Updated Safety and Efficacy: LA CAB for PrEP

- International, randomized, double-blind phase IIb/III study[1,2]

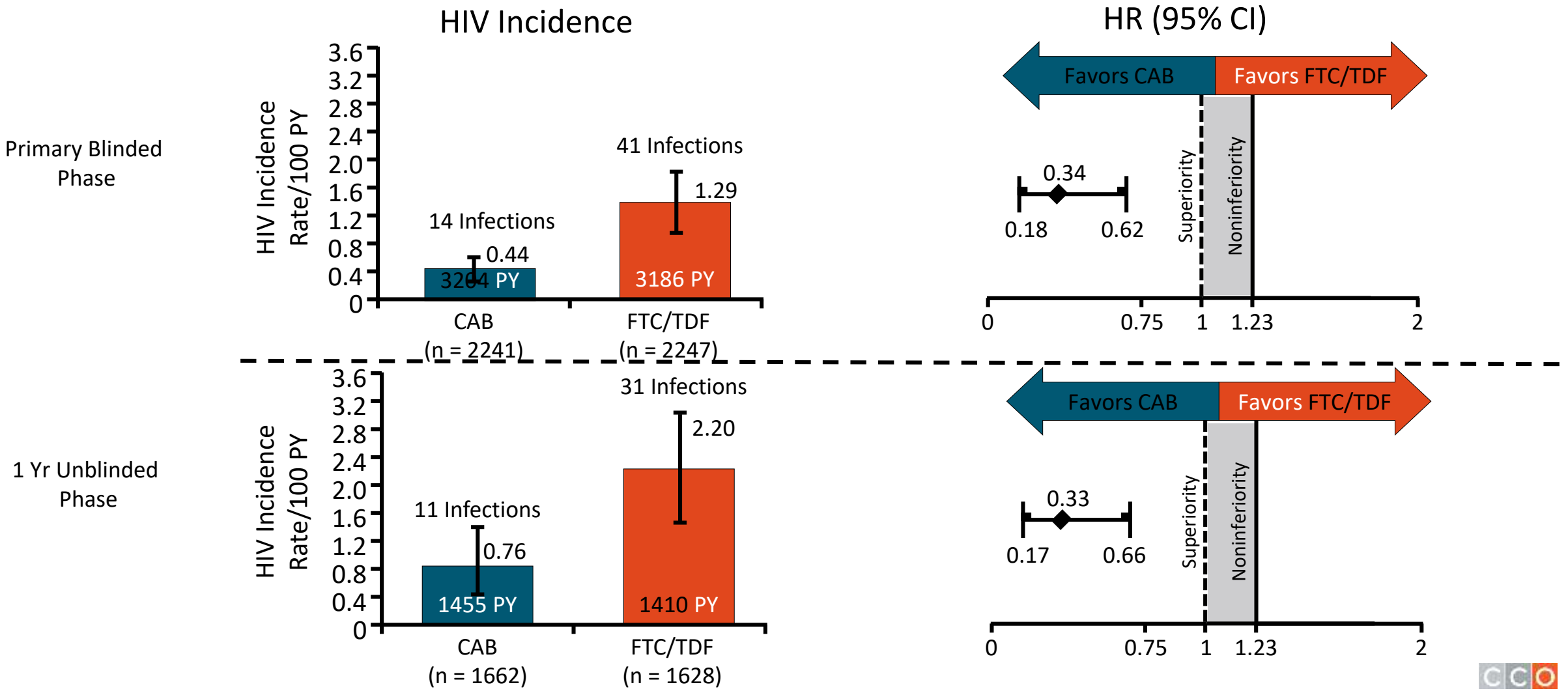


- Previously reported **13 incident infections** with CAB vs 39 with FTC/TDF; 1 incident CAB infection was later readjudicated to a BL infection (updated HR: 0.32; 95% CI: 0.16-0.58)[2]
- Current analysis of additional infections after 1 yr of follow-up after unblinding[3]

1. Landovitz. NEJM. 2021;385:595. 2. Landovitz. AIDS 2020. Abstr OAXLB0101. 3. Landovitz. CROI 2022. Abstr 96.

Slide credit: clinicaloptions.com

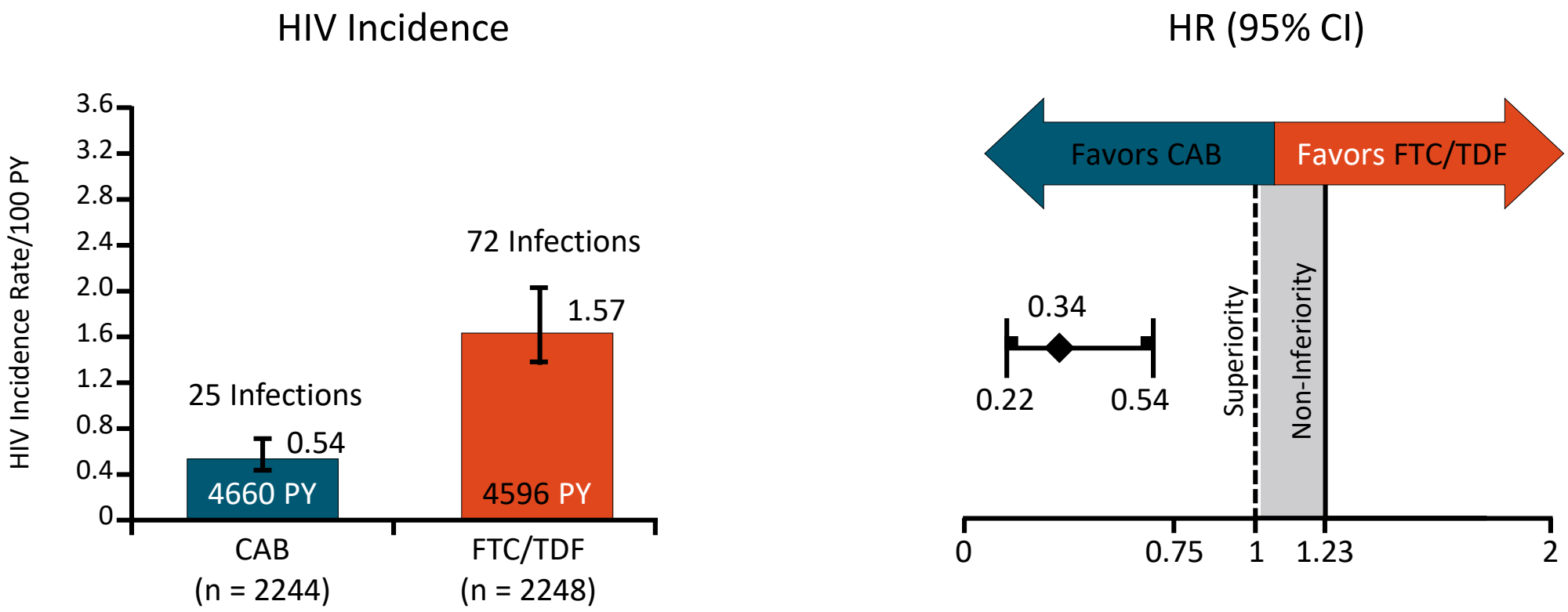
HPTN 083: Updated HIV Incidence During Primary Blinded Phase and 1 Yr Unblinded Phase



Landovitz. CROI 2022. Abstr 96. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

HPTN 083: HIV Incidence in Combined Efficacy Analysis

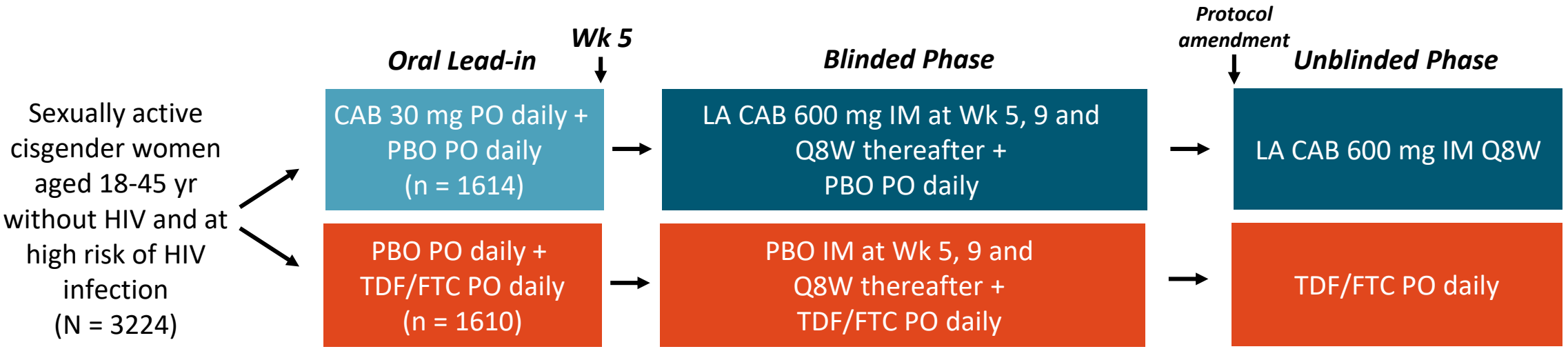


Landovitz. CROI 2022. Abstr 96. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

HPTN 084 Update: Study Design

- International, randomized, double-blind phase III trial[1,2]

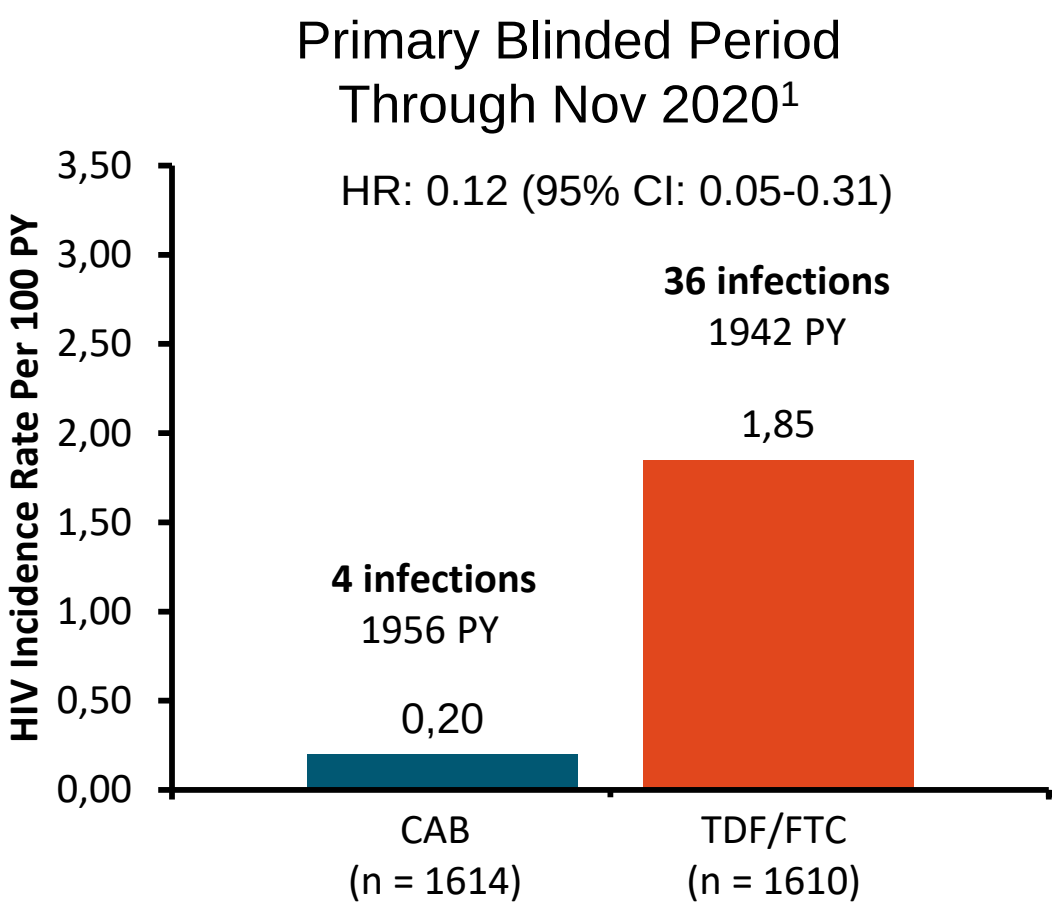


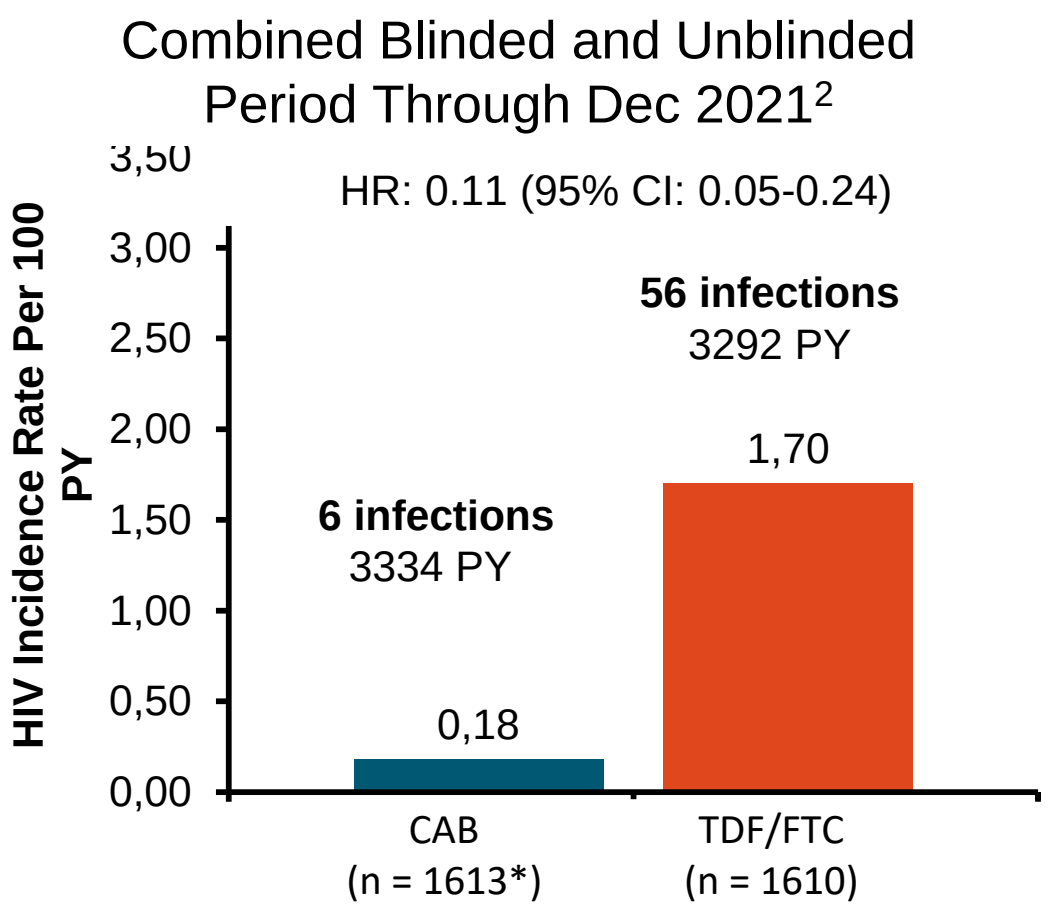
- Primary endpoints (blinded study): incident HIV infections (ITT), grade ≥2 AEs[1]
- Current analysis: incident HIV infections during 12-mo period following unblinding (11/5/2020 - 11/5/2021, detected through 12/31/2021); grade ≥2 AEs, ISRs, pregnancy incidence/outcomes during 12-mo unblinded phase; cumulative HIV incidence for primary blinded and 12-mo unblinded follow-up[2]

1. Delany-Moretlwe. Lancet. 2022;399:1779. 2. Delany-Moretlwe. AIDS 2022. Abstr OALBX0107.

Slide credit: clinicaloptions.com

HPTN 084 Update: HIV Incidence





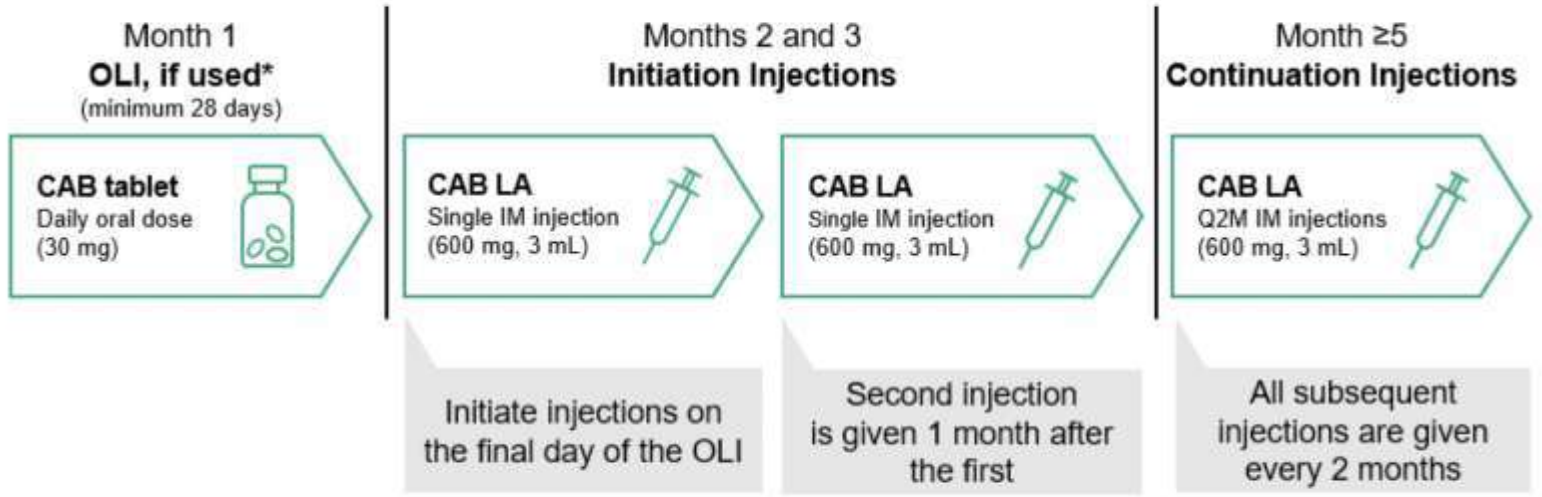
*Excludes 1 baseline infection from the blinded period.

1. Delany-Moretlwe. Lancet. 2022;399:1779. 2. Delany-Moretlwe. AIDS 2022. Abstr OALBX0107. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

Cabotégravir-LA

Figure 1. How to Initiate CAB LA for PrEP[1]



*OLI may be used to assess tolerability prior to starting CAB LA.

OLI = oral lead-in; CAB = oral cabotegravir tablets; CAB LA = long-acting cabotegravir; IM = intramuscular

Dosing and Administration of Apretude When Used as Pre-Exposure Prophylaxis, Viiv (GSK), 2026

Cabotégravir-LA

HIV testing at baseline and follow-up

- A fourth-generation HIV antigen–antibody combination test is generally preferred
- Point-of-care tests may also be considered as they provide immediate results, but only when serology can also be performed for confirmation
- Clinical assessment for signs and symptoms of acute HIV infection should be performed at each visit
- HIV RNA testing may be considered in people who are not yet taking PrEP, owing to its enhanced sensitivity
- Testing is indicated every 3 months on oral PrEP and with each injection (every 2 months) on CAB-LA

Tan et al (2025), Canadian guideline on HIV pre and postexposure prophylaxis, CMAJ 2025 December 1;197:E1374-91. doi: 10.1503/cmaj.250511

Cabotégravir-LA

Table 4. Recommendations for Currently Approved Biomedical HIV Prevention by Type of Exposure[a]

Type of exposure	Daily TDF/FTC	On-demand ("2-1-1") TDF/FTC	Daily TAF/FTC	Every-other-month intramuscular long-acting cabotegravir[b]
Insertive anal/vaginal sex	✓	✓	✓	✓
Receptive anal sex	✓	✓	✓	✓
Receptive vaginal sex	✓			✓
Receptive neovaginal sex	✓			✓
Injection drug use[c]	✓			
Recommended for pregnant and breastfeeding women	✓			✓
Initiate with a double dose	✓	✓		
Recommended for individuals with reduced creatinine clearance (30-60 mL/min) or who have osteopenia or osteoporosis			✓	✓

Gandhi R et al, 2024 Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV in Adults: 2024 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel, JAMA

Cabotégravir-LA

- Aviser le patient du faible risque de contracter le VIH malgré une utilisation appropriée du cabotégravir LA avec des injections à temps
- Utilisation de l'aiguille de taille appropriée en fonction de l'IMC (et du gabarit), doit être une injection intra-musculaire a/n muscle fessier
- Utiliser une méthode alternative de prévention du VIH lors des 7 premiers jours (condom, PrEP)
- Discuter avec le patient que le cabotégravir à des doses sous-thérapeutiques demeure plus d'un an dans le sang et de l'importance d'utiliser une méthode alternative efficace de prévention du VIH pour 1 an.

Lénacapavir

Un tour d’horizon

PNMVH | PROGRAMME NATIONAL DE MENTORAT SUR LE VIH ET LES HÉPATITES

Lénacapavir

Inhibiteur de **capside**

Premier médicament de sa classe

Mécanisme d'action à **plusieurs endroits** dans le cycle viral

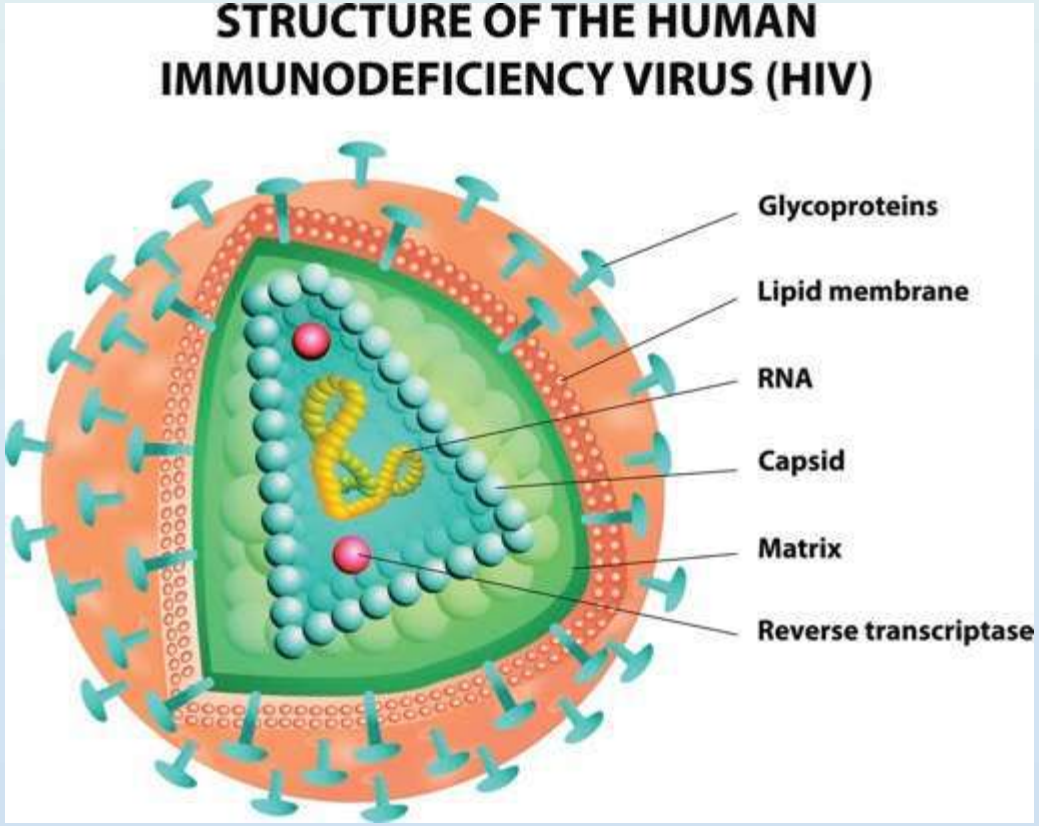


Image: https://life4me.plus/fr/news/lenacapavir-len-croi2021-7263/

Lénacapavir

- Approuvé Santé Canada en PrEP VIH le 9 avril 2026
- «Lenacapavir is indicated for pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in at-risk adults and adolescents weighing ≥ 35 kg. »[1]

[1]Lenacapavir (Yeytuo), monographie canadienne, Gilead Sciences

Lénacapavir – contre-indications

- Patients avec statut inconnu pour le VIH-1 ou VIH-1 positif
- Prise d’inducteurs puissants du CYP 3A4 comme: carbamazépine, phénytoine et mille-pertuis.
- Réaction d’hypersensibilité à un des composants.

Lénacapavir

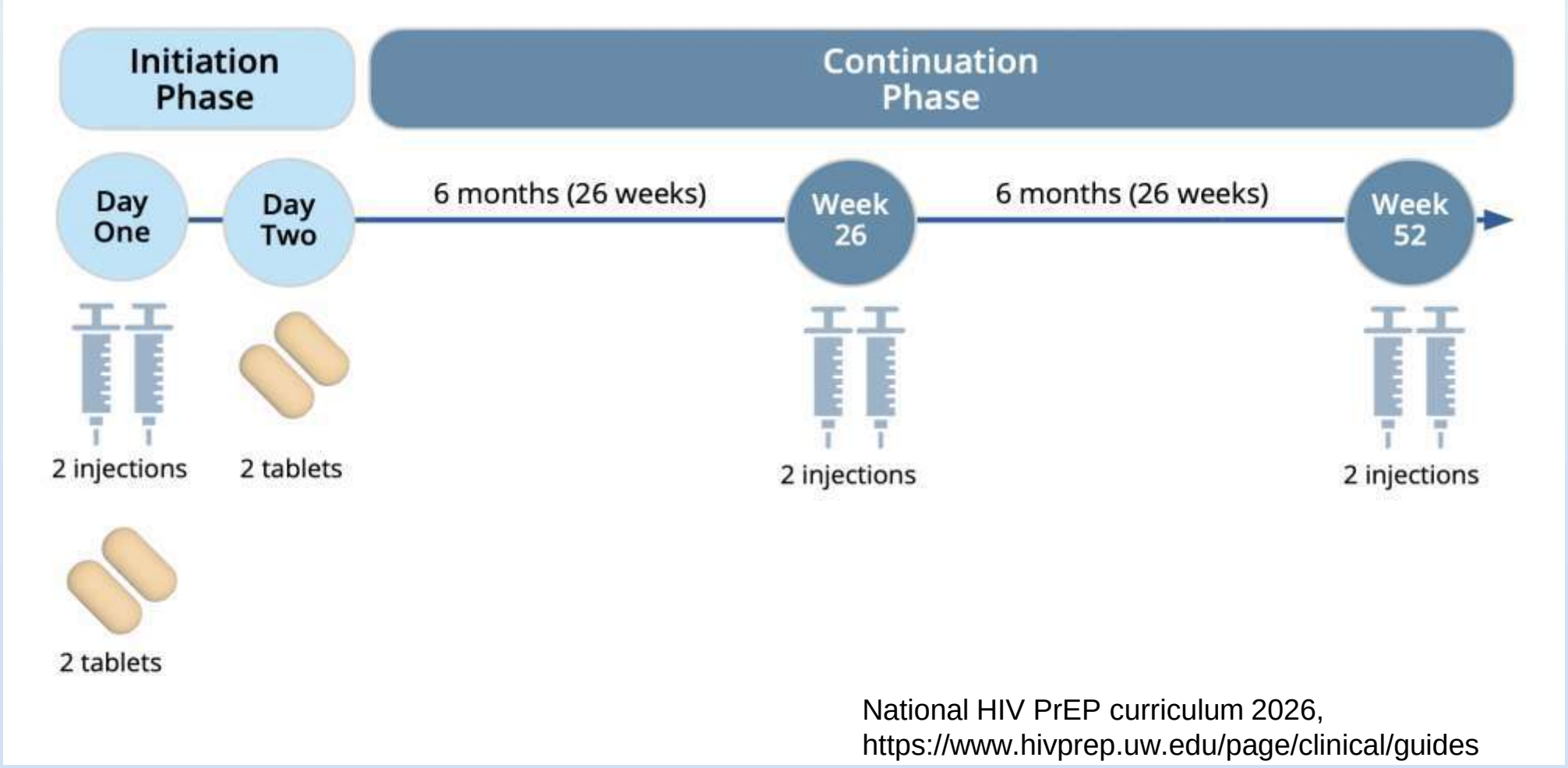
Table 1. Dosing Schedule for YEYTUO Initiation and Continuation

Time	
	Dosage of YEYTUO: Initiation[a]
Day 1	927 mg by subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections) 600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
Day 2	600 mg orally (2 x 300 mg tablets)
	Dosage of YEYTUO: Continuation
Every 6-Months (26 weeks)[b] +/-2 weeks	927 mg by subcutaneous injection (2 x 1.5 mL injections)

a. The complete initiation dosing schedule, consisting of subcutaneous injections and oral tablets, is required; the efficacy

[1]Lenacapavir (Yeytuo), monographie canadienne, Gilead Sciences

Lénacapavir



National HIV PrEP curriculum 2026, https://www.hivprep.uw.edu/page/clinical/guides

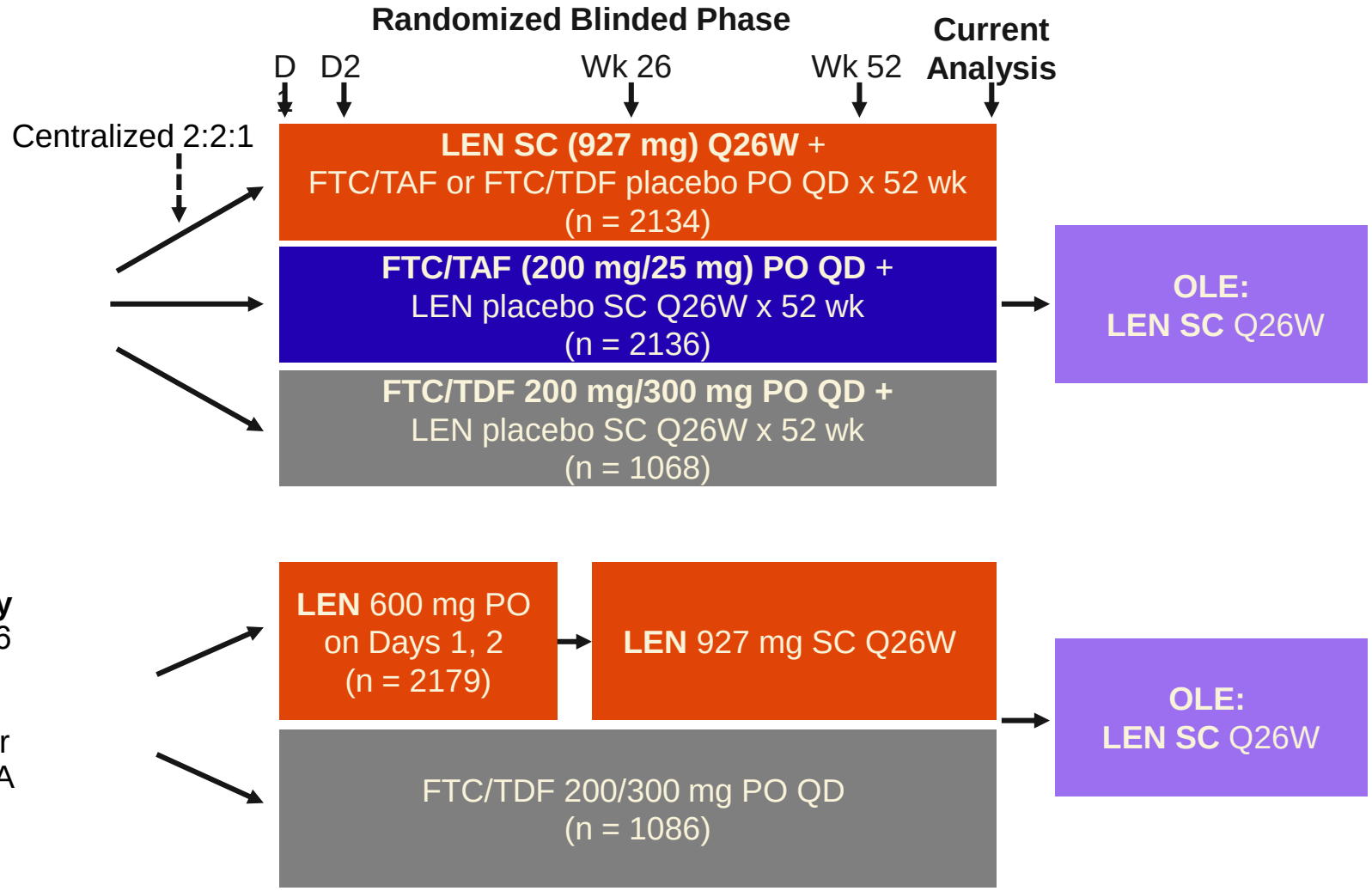
PURPOSE 1 and PURPOSE 2: Study Designs

PURPOSE 1

Cisgender women aged 16-25 yr; sexually active with cisgender men and >1 vaginal intercourse within last 3 mo (not pregnant); unknown HIV status; no prior HIV testing or PrEP/PEP use in last 3 mo; ≥35 kg body weight; eGFR ≥60 mL/min
(N = 5345)

PURPOSE 2

Cisgender men, transgender women, transgender men, and gender nonbinary people with unknown HIV status; aged ≥16 yr; sexually active with ≥1 partner who is assigned male sex at birth within last 12 mo and 1 risk factor; no prior HIV testing or oral PrEP/PEP use in last 3 mo; no prior LA PrEP use
(N = 3271)



Bekker. NEJM. 2024;391:1179. Kelley. NEJM. 2025;392:1261. Cox. CROI 2026. Abstr 130.

Slide credit: deceraclinical.com/education

PURPOSE 1: HIV Incidence and Acquisition and Safety

Primary Analysis	SC LEN (n = 2134)	Oral FTC/TAF (n = 2136)	Oral FTC/TDF (n = 1068)
HIV incidence per 100 person-yr (95% CI)	0.00 (0.00-0.19)	2.02 (1.44-2.76)	1.69 (0.96-2.74)
HIV acquisition, n	0	39	16
Person-yr of follow-up	1939	1932	949

End of Double-blind Phase	SC LEN (n = 2134)	Oral FTC/TAF (n = 2136)	Oral FTC/TDF (n = 1068)
HIV incidence per 100 person-yr (95% CI)	0.07 (0.01-0.25)	1.98 (1.48-2.59)	1.94 (1.25-2.86)
HIV acquisition, n	2	52	25
Person-yr of follow-up	2943	2630	1291

- Incident HIV infections: 77 in oral PrEP arms; +2 in LEN arm
  - Participant A was diagnosed with HIV via standard testing at 65 wk (HIV-1 RNA: 78 copies/mL; retrospective Wk 52 HIV-1 RNA test: 47 copies/mL), received all LEN injections on time and PK concentrations were within range
  - Participant B discontinued LEN for >450 days and was diagnosed while on oral PrEP

Bekker. NEJM. 2024;391:1179. Ndlovu. CROI 2026. Abstr 128.

PURPOSE 2: HIV Incidence and Acquisition and Safety

Primary Analysis	LEN (n = 2179)	FTC/TDF (n = 1086)
HIV incidence per 100 person-yr (95% CI)	0.10 (0.01-0.37)	0.93 (0.43-1.77)
HIV acquisition, n	2	9
Person-yr of follow-up	1938	967

End of Double-blind Phase	LEN (n = 2179)	FTC/TDF (n = 1086)
HIV incidence per 100 person-yr (95% CI)	0.11 (0.02-0.31)	0.92 (0.48-1.61)
HIV acquisition, n	3	12
Person-yr of follow-up	2843	1305

- For incident infections in LEN arm, HIV diagnosis occurred at Wk 13, 26, and 52 (n = 1 each)
- Current study describes most recent incidence of HIV acquisition in LEN arm (not included in primary analysis):
  - Diagnosed with HIV via standard testing at Wk 52 (HIV-1 RNA: 2,020,000 copies/mL)
  - Participant received all LEN injections on time and PK concentrations were within range
- No new safety concerns reported with additional follow-up

Cantos Lucio. CROI 2026. Abstr 129.

PURPOSE 1 and PURPOSE 2: HIV Resistance

- Of 5 HIV infections in participants on **LEN,** resistance identified in 4 cases[3]
  - Low levels of circulating N74D reported by other studies suggest N74D was likely acquired during LEN monotherapy[3-5]

HIV Resistance in Participants on LEN[1-3]	Resistance Mutations	Participant
PURPOSE 1	N74D	A
PURPOSE 1	N74D	B
PURPOSE 1	N74D	C
PURPOSE 1	-	D
PURPOSE 2	Q67H, K70R	E

- Of 89 HIV infections in participants on **FTC/TAF or FTC/TDF,** resistance identified in 5 cases[3]
  - Most linked to suboptimal adherence

HIV Resistance in Participants on FTC/TAF or FTC/TDF[1-3]	Resistance Mutations	Participant
PURPOSE 1	M184M/I	1
PURPOSE 1	K65K/R, M184M/I	2
PURPOSE 1	M184M/V/I	3
PURPOSE 1	M184M/V/I	4
PURPOSE 2	M184V	5

1. Bekker. NEJM. 2024;391:1179. 2. Kelley. NEJM. 2025;392:1261. 3. Cox. CROI 2026. Abstr 130. 4. hiv.lanl.gov/content/index. 5. Marcelin. J Antimicrob Chemother. 2020;75:1588.

Lénacapavir

- Données chez les femmes enceintes et allaitantes
- Données chez les personnes utilisatrices de drogues
- Données chez les personnes faisant usage d’hormones pour la transition de genre

PrEP-LA

Futur proche?

PNMVH | PROGRAMME NATIONAL DE MENTORAT SUR LE VIH ET LES HÉPATITES

Ulonivirine

MK-8527

350 Adultes 18-65 ans randomisés 2:2:2:1 pour MK-8527 3, 6, 12 mg versus placebo une fois par mois de S0 à S20 (étude ad S28)

328 (93,7%) ont reçu les 6 doses prévues

Incidence d'effets secondaires étaient similaires entre la molécule et le placebo

Les données PK-PD étaient satisfaisants et proportionnels à la dose

Soutient une phase 3: EXPrESSIVE

TAR-LA

PNMVH | PROGRAMME NATIONAL DE MENTORAT SUR LE VIH ET LES HÉPATITES

Cabotegravir + rilpivirine: approuvé pour le traitement du VIH-1

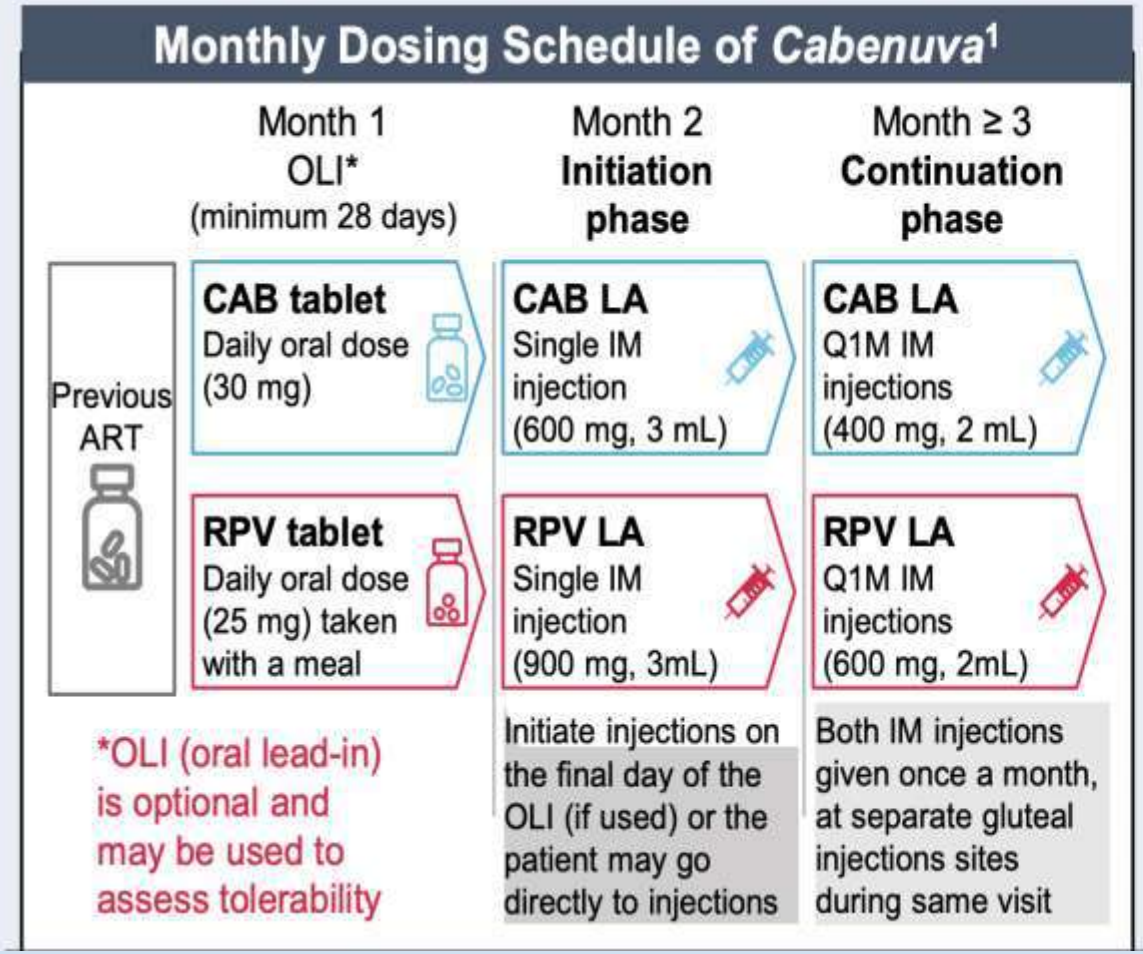
Cabotegravir
intra-musculaire
(inhibiteur de l'intégrase)

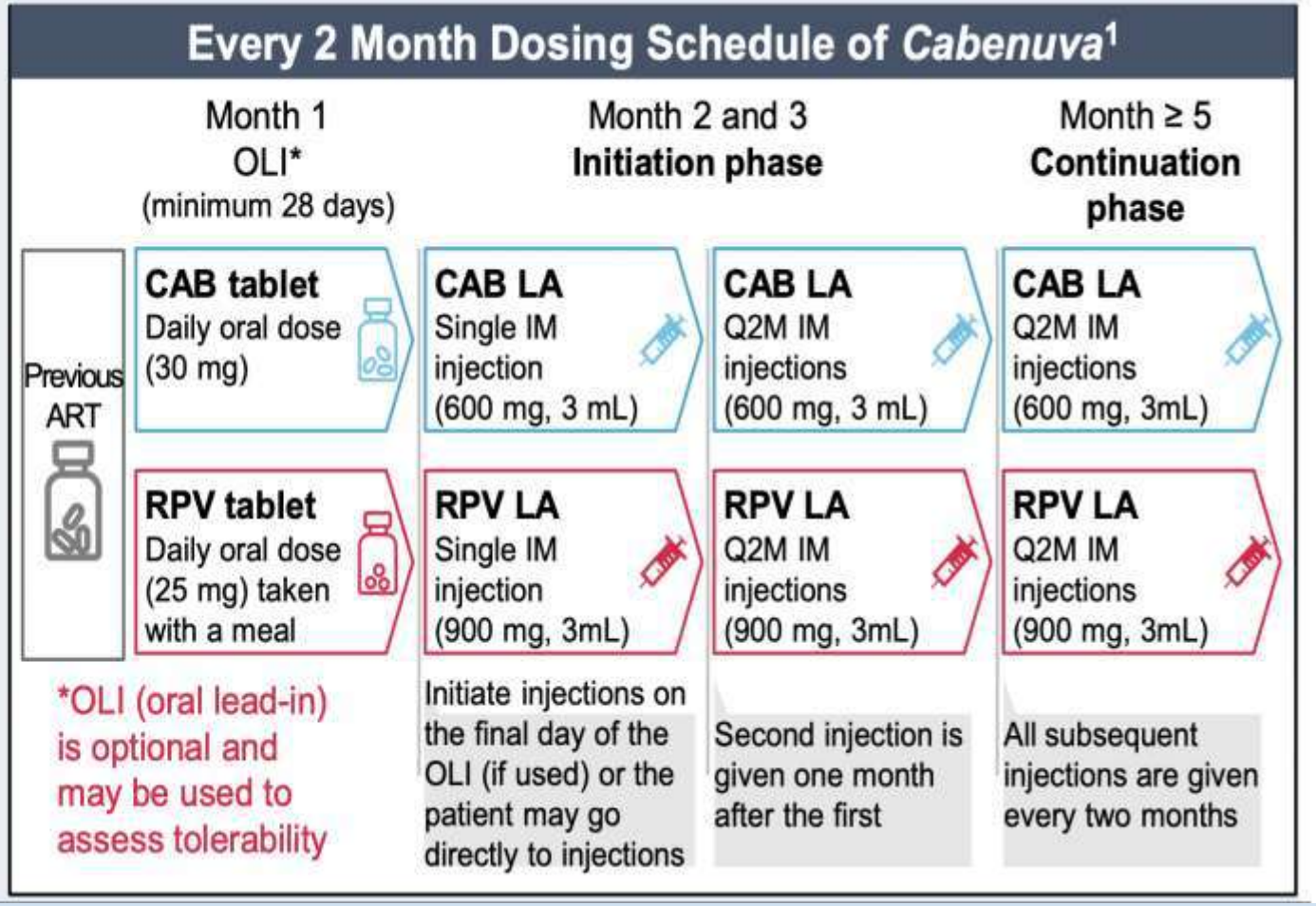
+

Rilpivirine
intra-musculaire
(INNTI)

- **Traitement** IM
- Tous les (un) **deux mois**
- **Approuvé** SwissMedic, EMA, UK, Santé Canada et FDA

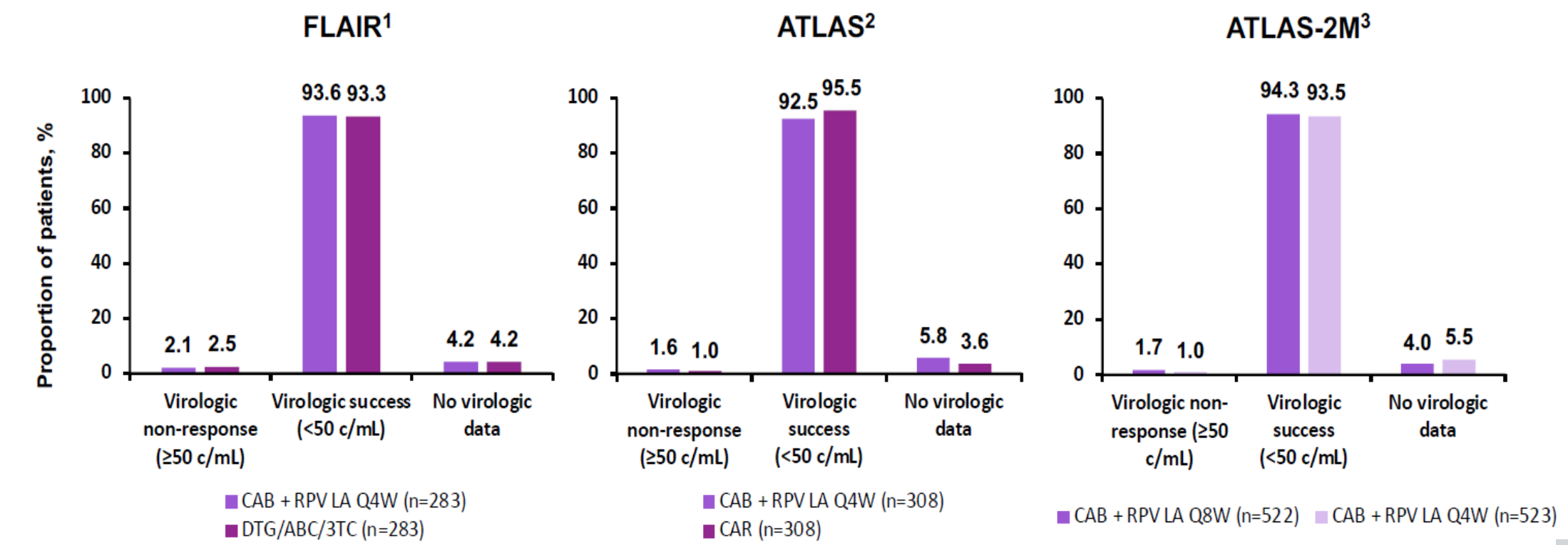
CAB+RPV





Cabenuva, MedIndo, GSK: https://medinfo.gsk.com/5f95dbd7-245e-4e65-9f36-1a99e28e5bba/d1b723ef-23e8-4337-bfe8-95a18db16d9d/d1b723ef-23e8-4337-bfe8-95a18db16d9d_viewable_rendition__v.pdf?medcommid=MED--US-9361

Efficacité à un an



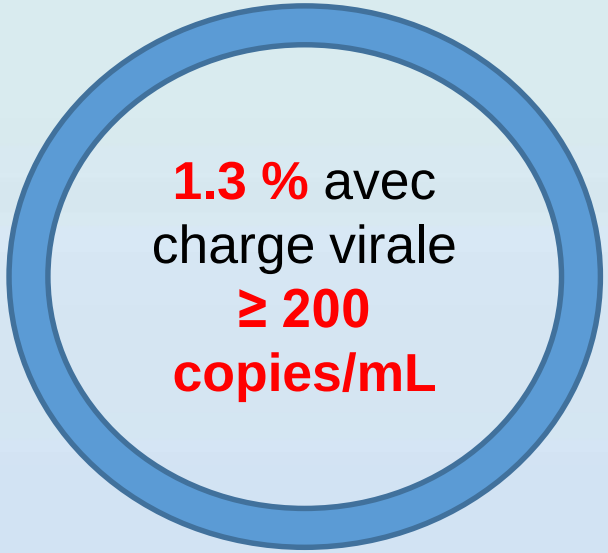
Aussi efficace que les trithérapies standards

Slide credit: clinicaloptions.com

Administration tous les 2 mois **aussi efficace que** l'administration mensuelle

1. Orkin C, et al. N Engl J Med 2020; 2. Swindells S, et al. N Engl J Med 2020; 3. Overton ET, et al. Lancet 2021

Contrôle du virus



Facteurs de risque

- **Résistances** initiales à la rilpivirine
- Sous type **A6/A1** (Russie, Europe de l'Est)
- IMC > **30 kg/m2**
- **Concentration basse** en **rilpivirine** à 8 semaines

Contrôle virologique

- **90 %** des patients avec charge virale ≥ 200 copies/mL ont un **contrôle** du virus à la **reprise** d'un **traitement oral**

1. Orkin C, et al. N Engl J Med 2020; 2. Swindells S, et al. N Engl J Med 2020; 3. Overton ET, et al. Lancet 2021

Masse corporelle

IMC **> 30 kg/m2** = facteur de risque de **non-réponse virologique**

Utiliser aiguille de **2 pouces**

Injection **intramusculaire profonde** et non sous-cutané

De Malliard I, Open forum Infect Dis 2023

OPERA: LA CAB + RPV Real World Virologic Outcomes and Persistence

- Virologic suppression was commonly achieved and maintained regardless of viral load at initiation

Virologic Outcomes

Outcome, n (%)	Viral Load at Initiation	
	<50 c/mL (N = 4196)	≥50 c/mL (N = 529)
≥1 viral load reading after initiation	4000 (95)	502 (95)
Last viral load <50 c/mL	3786 (95)	399 (79)
Virologic suppression • At all follow-up readings • At any follow-up reading	**3233 (81)** N/A	N/A **439 (87)**
Confirmed virologic failure	43 (1)	7 (2)

Persistence

Outcome	Viral Load at Initiation	
	<50 c/mL (N = 4196)	≥50 c/mL (N = 529)
Still on LA CAB + RPV at end of analysis regardless of discontinuation, n (%)	3279 (78)	388 (73)
Median time on LA CAB + RPV, months (IQR) • Until first censoring event • Total	 14 (7-23) 16 (9-26)	 12 (7-22) 15 (26)

DECERA CLINICAL Education

Levis. CROI 2026. Abstr 527.

Slide credit:
deceraclinical.com/education

CAB+RPV

- Populations vulnérables avec ou sans virémie: LATITUDE, Ward 86
- Populations avec virémie: CROWN (en cours d’étude)
- Initiation plus tôt que 6 mois de charge virale supprimée: VOLITION

Lénacapavir

En ajout à une TAR optimisée chez les patients avec VIH-1 multi-résistant

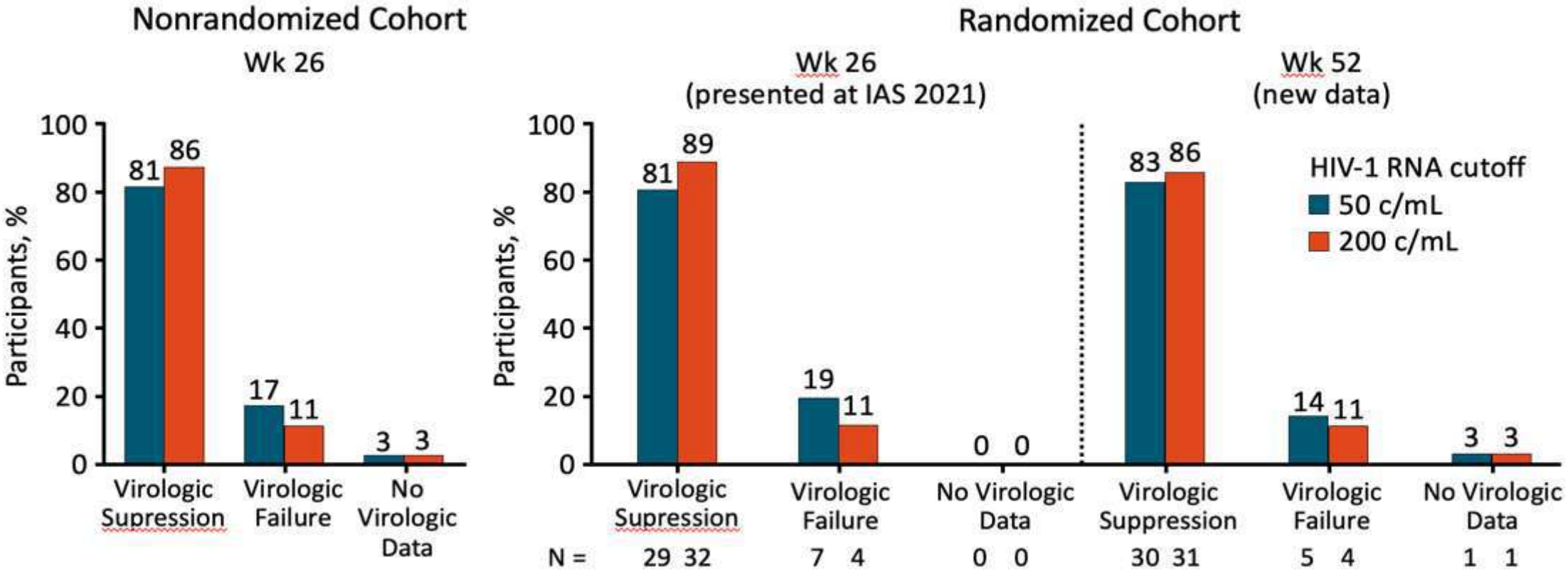
PNMVH | PROGRAMME NATIONAL DE MENTORAT SUR LE VIH ET LES HÉPATITES

Lenacapavir

Étude CAPELLA

+ Lenacapavir
+ **Combinaison** avec thérapie antirétrovirale **optimisée**
+ Personnes avec un virus **multi-résistant**
+ **≥ 400** copies/mL VIH-1

CAPELLA: LEN Efficacy at Wk 26 and 52

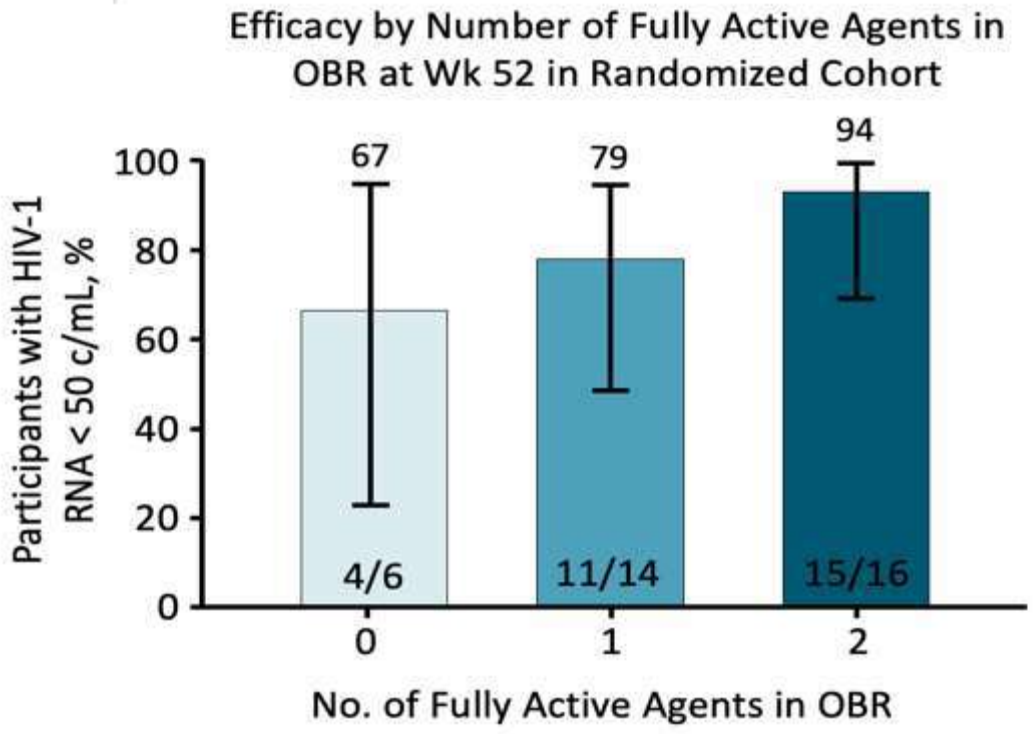


- CD4+ count increased by 83 cells/mm³ at Wk 52 in randomized cohort

Ogbuagu. CROI 2022. Abstr 491. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

CAPELLA: LEN Efficacy by Fully Active Agents and Emergent Resistance



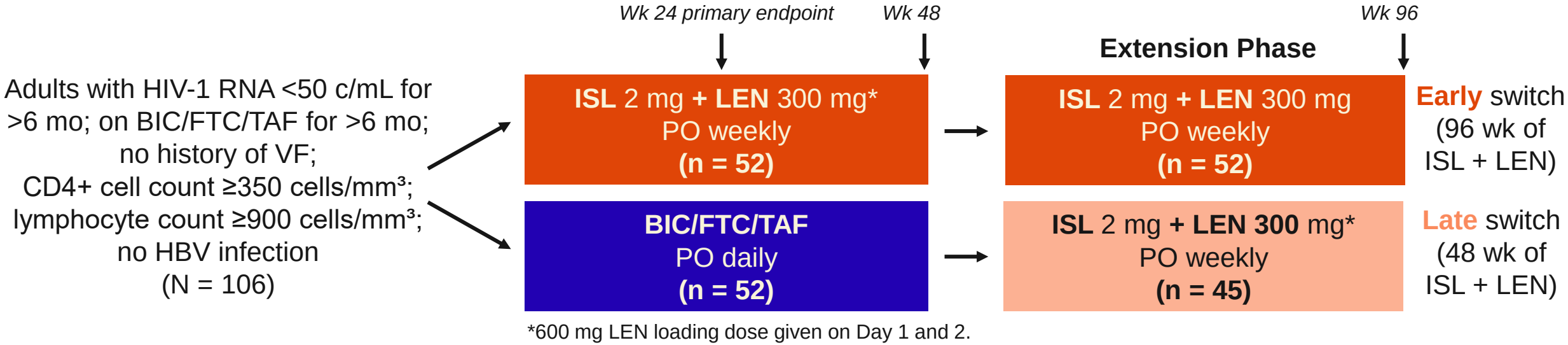
Plus le **nombre** de médicaments **actifs** contre le VIH-1 **combinés** avec le **lenacapavir** est grand, plus la combinaison est **efficace** pour **contrôler** le virus.

Ogbuagu. CROI 2022. Abstr 491. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

Once-Weekly ISL + LEN in People With Virologically Suppressed HIV: Study Design

- Open-label, active-controlled, randomized phase II study

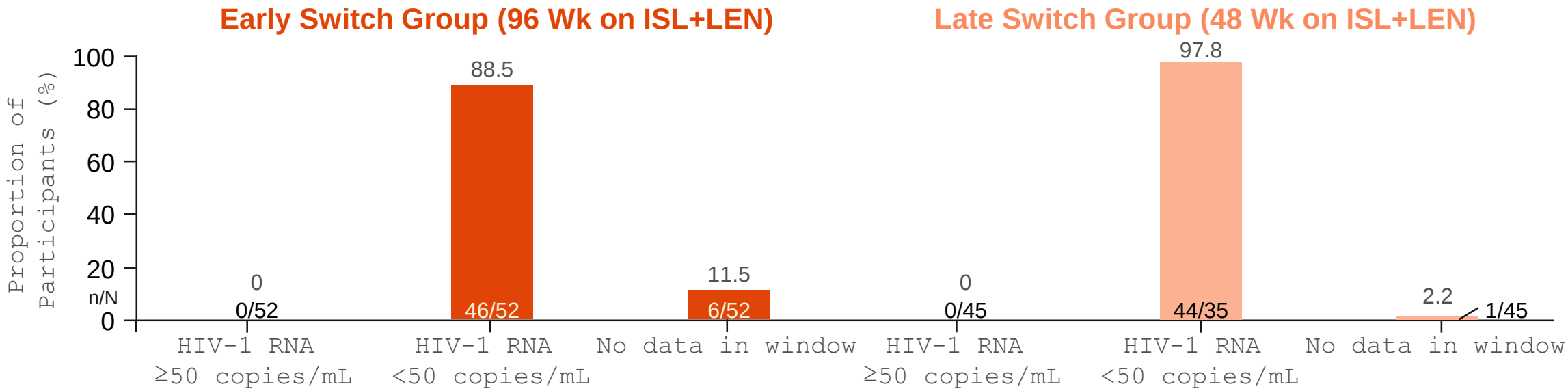


*600 mg LEN loading dose given on Day 1 and 2.

- **Primary endpoint**: HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Wk 24 by FDA Snapshot analysis
- **Current analysis**: HIV-1 RNA ≥50 c/mL or <50 c/mL at **Wk 96**, AEs, change in CD4+ cell count, adherence, change in BMI and body weight

Colson. CROI 2026. Abstr 516.

Once-Weekly ISL + LEN: Virologic Outcomes



- **Early switch group:** All participants who remained on ISL + LEN through Study Wk 96 had HIV-1 RNA <50 c/mL at Wk 96 of treatment
- Of participants with available data, none had HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Wk 96 or discontinuation

- **Late switch group:** All participants who remained on study after Wk 48 had HIV-1 RNA <50 c/mL on ISL + LEN
- Of participants with available data, none had HIV-1 RNA ≥50 c/mL after Wk 48 or at discontinuation

Colson. CROI 2026. Abstr 516.

Thérapies du futur

BnAbs

PNMVH | PROGRAMME NATIONAL DE MENTORAT SUR LE VIH ET LES HÉPATITES

BnAbs

- Infection à VIH = réplication virale **abondante**, génération et sélection de **plusieurs mutations** qui permettent au virus d'**échapper** aux anticorps neutralisants.
- Habituellement, réponse neutralisante **autologue**, de **spectre étroit**
- Parfois, réponse neutralisante **hétérologue** (neutralisation de quelques souches, génétiquement éloignées, de patients différents)
- Rarement (5%), anticorps très large spectre (***broadly neutralizing antibodies***) avec capacité à neutraliser un grand nombre de souches (y compris des sous-types différents)

Anticorps neutralisants à large spectre

- Communément appelés **bNAbs**
- Étudiés en **prévention** et en **traitement** du **VIH-1**
- **Combinaison** de bNabs
- Administrés en **intra-veineux**

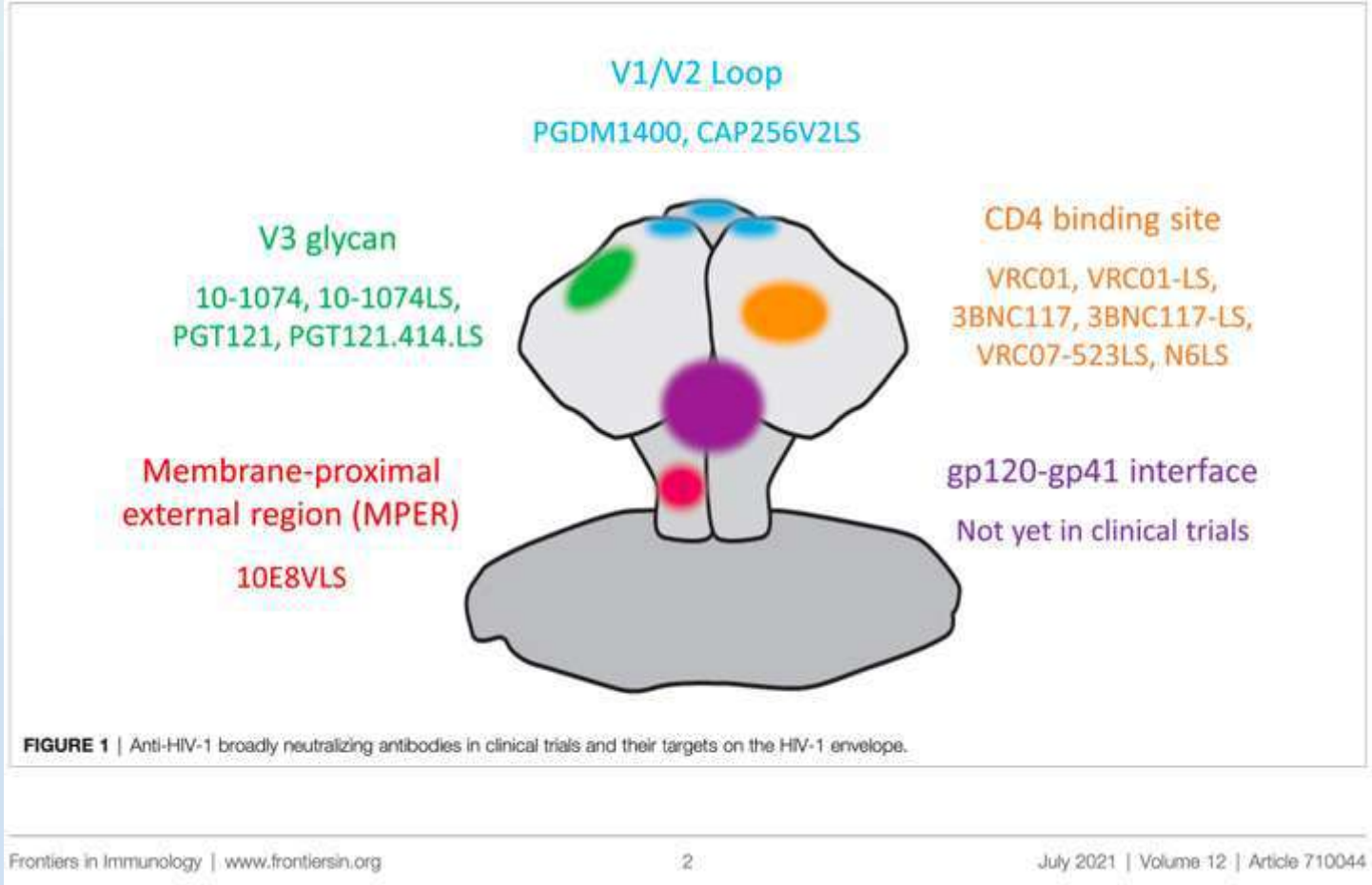


Image: Hsu et al (2021), Can Broadly Neutralizing HIV-1 Antibodies Help Achieve an ART-Free Remission, Frontiers in Immunology, 11 July 2021

BnAbs

- LEN+TAB+ZAB
- N6LS (lotivibart) + cabotegravir

Questions?