

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CSE 09-13 febbraio 2026

Medicinale: Apretude (Cabotegravir)

Indicazione autorizzata: Apretude è indicato in associazione con pratiche sessuali sicure per la profilassi pre-esposizione (pre-exposure prophylaxis-PrEP) al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 acquisita per via sessuale negli adulti e adolescenti di peso corporeo di almeno 35 kg, ad alto rischio

Indicazione da ammettere alla rimborsabilità e oggetto della valutazione innovatività: Apretude è indicato in associazione con pratiche sessuali sicure per la profilassi pre-esposizione (pre-exposure prophylaxis-PrEP) al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 acquisita per via sessuale negli adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	X
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento: <i>Diversi studi randomizzati hanno documentato un'efficacia elevata della PrEP con TDF/FTC nel ridurre il rischio di acquisizione di HIV per via sessuale nelle popolazioni (MSM, uomini e donne eterosessuali) ad alto rischio. Nello studio registrativo iPrex, condotto su 2.499 uomini che fanno sesso con uomini (MSM) e donne transgender che fanno sesso con uomini, che assumevano una volta al giorno per via orale TDF/FTC o placebo, il rischio di trasmissione è stato ridotto del 44%. Tuttavia, come riportato nell'EPAR EMA/561440/2016, l'acquisizione dell'infezione da HIV è stata fortemente impattata dall'aderenza. Infatti tra i soggetti per i quali è stata riportata un'aderenza ≥ 90%, il rischio relativo di riduzione era del 73% (95% CI: 41% to 88%; p < 0.001). Inoltre, la riduzione del rischio di infezione da HIV era del 92% (95% CI: 40% to 99%; p < 0.001) tra i soggetti con livelli quantificabili di TDF/FTC vs quelli senza concentrazioni quantificabili. Anche nello studio Partners-PrEP si è osservato un aumento dal 75% al 93% nei soggetti con rilevazione di concentrazioni plasmatiche di TDF. In due studi, entrambi condotti su donne africane, la PrEP non ha dato risultati soddisfacenti in termini di protezione, verosimilmente a causa di una scarsa aderenza. Nel complesso sembrerebbe quindi che se i soggetti assumono TDF/FTC correttamente possono essere protetti e che maggiore è l'aderenza, migliore è la protezione. Il profilo di sicurezza è ben caratterizzato anche dall'esperienza nei pazienti HIV positivi, e gli eventi avversi gestibili da un attento monitoraggio. Pertanto si ritiene che il BISOGNO TERAPEUTICO sia SCARSO</i>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		

MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento: L'efficacia di cabotegravir nella profilassi pre-esposizione (preexposure prophylaxis-PrEP) al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 acquisita per via sessuale negli adulti e adolescenti di peso corporeo di almeno 35 kg, ad alto rischio, si è basata su due studi pivotal (HPTN 083 e HPTN 084) randomizzati (1:1), in doppio cieco, multicentrici, a due bracci, controllati verso **tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC)** per via orale una volta al giorno. Il primo studio è stato condotto su una popolazione costituita da MSM e TGW, mentre il secondo solo su donne dell'Africa Sub-sahariana. In entrambi i casi CABO-LA ha dimostrato una superiorità nel ridurre il rischio di infezione da HIV incidenti rispetto al suo comparatore attivo TDF/FTC, con un Hazard Ratio (95% CI) di 0.31 (0.16, 0.58) nello studio HPTN 083 e un HR (95% CI) di 0.10 (0.004, 0.27) nello studio HPTN 084, a fronte di un profilo di sicurezza ritenuto complessivamente accettabile e paragonabile al comparatore attivo orale TDF/FTC, ad esclusione delle reazioni al sito di iniezione (ISR). In entrambi gli studi la maggior parte dei casi di infezione HIV nel braccio TDF/FTC era riconducibile a una scarsa aderenza alla terapia. Pertanto, in un contesto di aderenza ottimale al regime di profilassi e alla luce anche di una minore maneggevolezza di un regime iniettivo LA rispetto al regime orale QD (inclusa per quest'ultima la possibilità di una somministrazione on-demand), il VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO è considerato complessivamente MODERATO

QUALITÀ DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro: <https://gradepro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

Commento: La qualità delle prove parte da una valutazione alta in quanto l'efficacia è stata valutata sulla base di due studi randomizzati verso controllo attivo. Si applicano due downgrade, uno per mancata generalizzabilità delle prove in quanto non tutta la popolazione in indicazione risulta rappresentata:

Studio 083: non sono stati arruolati soggetti da paesi europei.

Studio 084: sono state arruolate solo donne provenienti da paesi dell'Africa Sub-sahariana

L'altro downgrade è dovuto ad interruzione precoce di entrambi gli studi

Pertanto la qualità delle prove risulta BASSA
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'
Riconoscimento dell'innovatività: <i>In considerazione del: 1) bisogno terapeutico SCARSO 2) valore terapeutico aggiunto MODERATO 3) qualità delle evidenze BASSA si ritiene che a Cabotegravir nell'indicazione rimborsata non possa essere attribuita l'INNOVATIVITA'</i>

Autore/i:

Domanda: Apretude (cabotegravir) rispetto a Truvada (TDF/FTC) per la profilassi pre-esposizione (pre-exposure prophylaxis-PrEP) al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 acquisita per via sessuale negli adulti e adolescenti di peso corporeo di almeno 35 kg, ad alto rischio

Setting: adulti e adolescenti di peso corporeo di almeno 35 kg, ad alto rischio

Bibliografia:

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Apretude (cabotegravir)	Truvada (TDF/FTC)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Tasso di infezioni incidenti da HIV (HPTN 083) (valutato con: tasso di incidenza per 100 anni-persona)												
1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	12/2278 (0.5%)	39/2281 (1.7%)	HR 0.31 ^e (0.16 a 0.58)	12 meno per 1.000 (da 14 meno a 7 meno)	 Bassa	CRITICO
Tasso di infezioni incidenti da HIV (HPTN 084) (valutato con: tasso di incidenza per 100 anni-persona)												
1	studi randomizzati	serio ^c	non importante	serio ^d	non importante	nessuno	3/1613 (0.2%)	36/1610 (2.2%)	HR 0.10 ^f (0.04 a 0.27)	20 meno per 1.000 (da 21 meno a 16 meno)	 Bassa	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

- a. Interruzione precoce dello studio
- b. Lo studio non ha arruolato soggetti da paesi europei
- c. Interruzione precoce dello studio
- d. Lo studio ha arruolato solo donne provenienti da paesi dell'Africa Sub-sahariana
- e I risultati presentati sono successivi all'esecuzione di un test virologico retrospettivo che ha rilevato che una delle infezioni incidenti in Cabo era in realtà prevalente. L'hazard ratio originale corretto per l'interruzione precoce (95% CI) dall'analisi primaria è 0,34 (0,18, 0,62).
- f I risultati presentati sono successivi all'esecuzione di un test virologico retrospettivo che ha rilevato che una delle infezioni incidenti in Cabo era in realtà prevalente. L'hazard ratio originale corretto per l'interruzione precoce (95% CI) dall'analisi primaria è 0,12 (0,05, 0,31).