



# Quaderno

Supplemento n° 1 alla rivista ReadFiles n° 3, settembre 2025. Anno 26

di **ReAdfiles**

## in **Pioneers** **HIV prevention** with long-acting in **PrEP**

a cura di  
**Andrea Antinori, Antonella Castagna,  
Andrea Gori**

- 1** Introduzione
- 2** The unmet need of PrEP HIV
- 3** La PrEP long-acting con cabotegravir intramuscolare
- 4** Conclusioni



a cura di

**Andrea Antinori<sup>1</sup>, Antonella Castagna<sup>2</sup>,  
Andrea Gori<sup>3</sup>**

1. Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS, Roma.

2. Unità di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele,  
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano.

3. ASST Fatebenefratelli Sacco – Ospedale Luigi Sacco,  
Università degli Studi di Milano.



## **1** Introduzione

## **2** The unmet need of PrEP HIV

Gli ostacoli alla PrEP: variabili territoriali e sociali

Disinformazione e stigma

Aderenza e persistenza

## **3** La PrEP long-acting con cabotegravir intramuscolare

Gli studi HPTN 083 e 084

La gestione clinica della PrEP con cabotegravir long-acting

Studi di implementazione ed evidenze di real-world

L'esperienza italiana con CAB-LA

## **4** Conclusioni



## Introduzione

---

La lotta all'HIV sta vivendo un periodo rivoluzionario e ricco di novità: accanto ai farmaci long-acting per il trattamento dell'infezione, progressi significativi sono stati compiuti anche nell'ambito della prevenzione.

Accanto alla profilassi pre-esposizione (PrEP) orale giornaliera, attualmente disponibile nel nostro paese, la PrEP a lunga durata d'azione rappresenta una strategia preventiva in grado di offrire una protezione prolungata estremamente efficace ed in grado di affrontare, a fronte di dosaggi meno frequenti, le principali sfide legate all'aderenza terapeutica. Questo nuovo approccio risulta particolarmente vantaggioso per le persone che hanno difficoltà ad assumere farmaci quotidianamente per problemi legati a un accesso discontinuo all'assistenza sanitaria, allo stile di vita o allo stigma.

Il presente Quaderno di ReAd files riassume le principali evidenze cliniche, i dati di sicurezza e di efficacia, supportati da studi recenti e dall'esperienza di real-life italiana, della PrEP long-acting con cabotegravir emersi in occasione del simposio omonimo tenutosi in apertura della 17a edizione di ICAR - Italian Conference on AIDS and Antiviral Research, esplorando il suo potenziale per trasformare le strategie di prevenzione dell'HIV e migliorare gli outcome soprattutto per le popolazioni ad alto rischio.



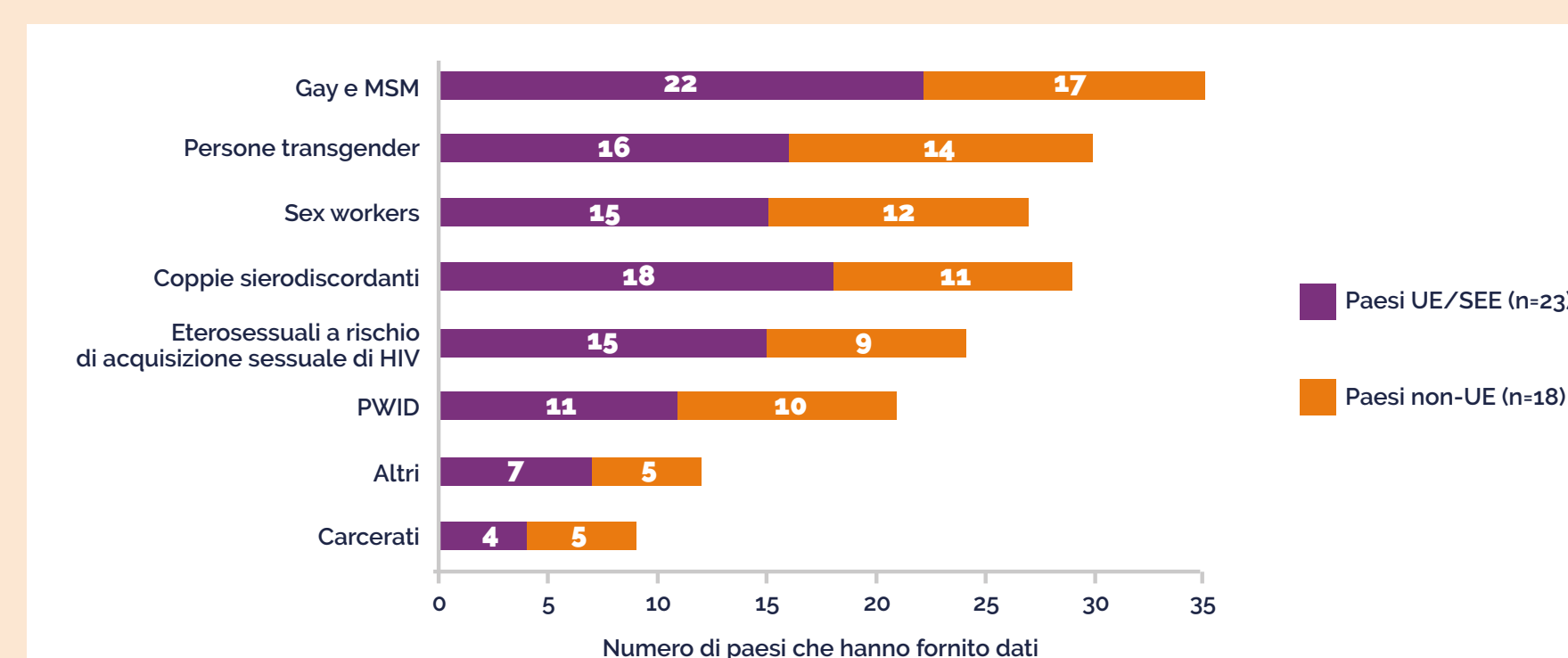
# The unmet need of PrEP HIV

Secondo le stime di AVAC, alla fine del 2024 oltre otto milioni di persone nel mondo avevano iniziato un percorso di profilassi pre-esposizione (PrEP) per l'HIV [1]. Tuttavia, i dati forniti da UNAIDS e WHO indicano che il numero di utenti che mantengono stabilmente la PrEP è significativamente inferiore, attestandosi intorno ai 3,5 milioni. Questo dato evidenzia una profonda discrepanza rispetto all'obiettivo globale di 20 milioni di utilizzatori, fissato da UNAIDS come parte della strategia per ridurre l'incidenza delle nuove infezioni da HIV e porre fine all'epidemia entro il 2030 [2].

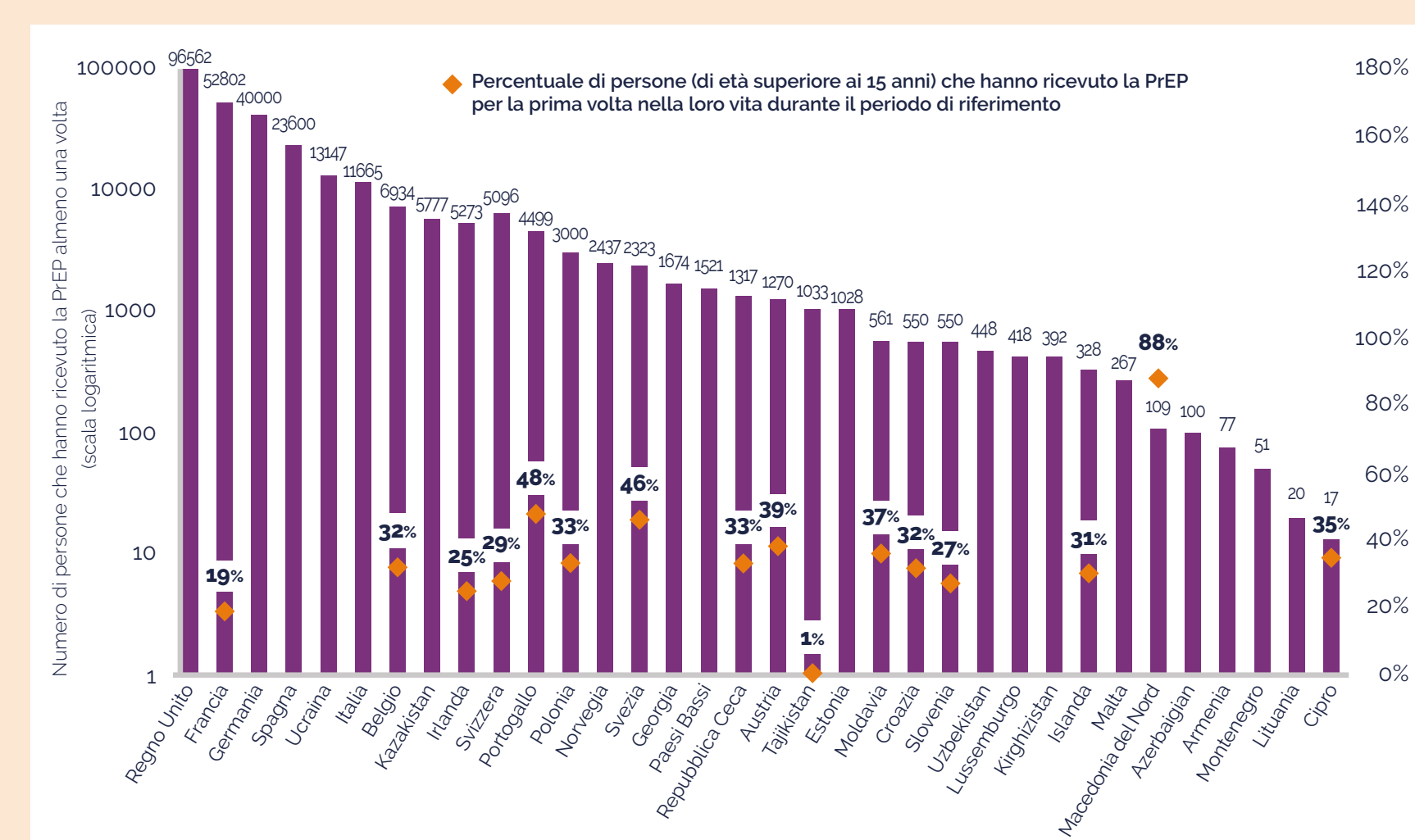
Alla fine del 2023, su 52 paesi dell'Europa e dell'Asia Centrale coinvolti in una survey condotta dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 38 — di cui 23 appartenenti all'Unione Europea — hanno riferito di aver sviluppato e avviato l'implementazione di percorsi regolatori e linee guida per l'uso della PrEP [3]. Tuttavia, anche nei contesti in cui la PrEP è formalmente disponibile, la sua accessibilità non è garantita in modo uniforme. In diversi paesi, infatti, persistono criteri di eleggibilità restrittivi che limitano l'accesso soprattutto per i gruppi più vulnerabili, come le donne, le persone transgender, le sex worker, i consumatori di sostanze per via iniettiva, le persone detenute e i migranti (Fig. 1) [3].

Il numero delle persone che hanno ricevuto la PrEP almeno una volta nel 2023 variava notevolmente da un paese all'altro, passando da meno di 100 utilizzatori della PrEP in Armenia, Cipro, Lituania e Montenegro a 96.562 persone nel Regno Unito, 52.802 in Francia, 40.000 in Germania e 11.665 in Italia (Fig. 2).

**Figura 1** Popolazioni idonee alla PrEP secondo le linee guida nazionali, Europa e Asia centrale, fine 2023 (n=41)



**Figura 2** Persone (età >15 anni) che hanno ricevuto la PrEP almeno una volta nel 2023 in Europa e Asia centrale





## Gli ostacoli alla PrEP: variabili territoriali e sociali

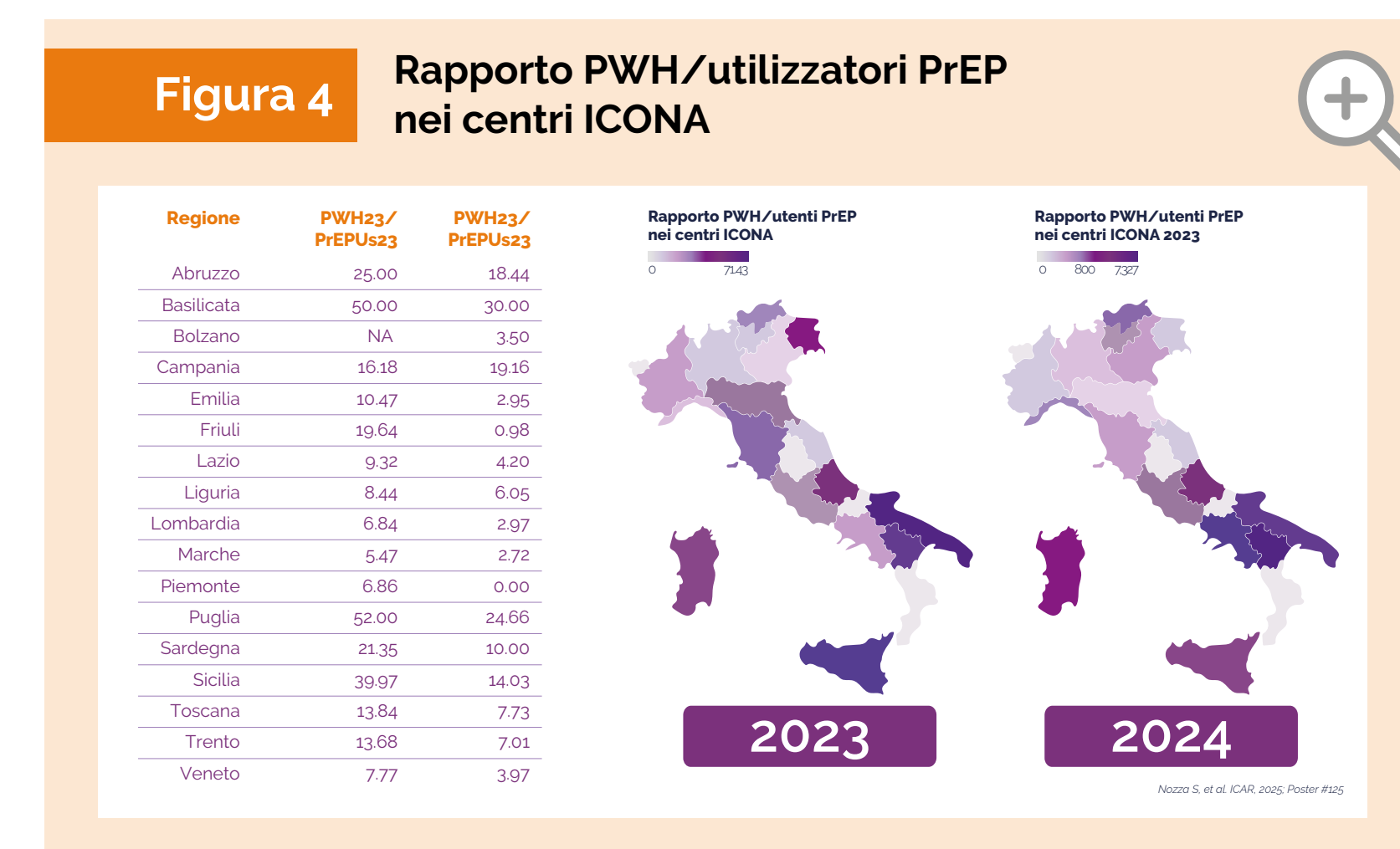
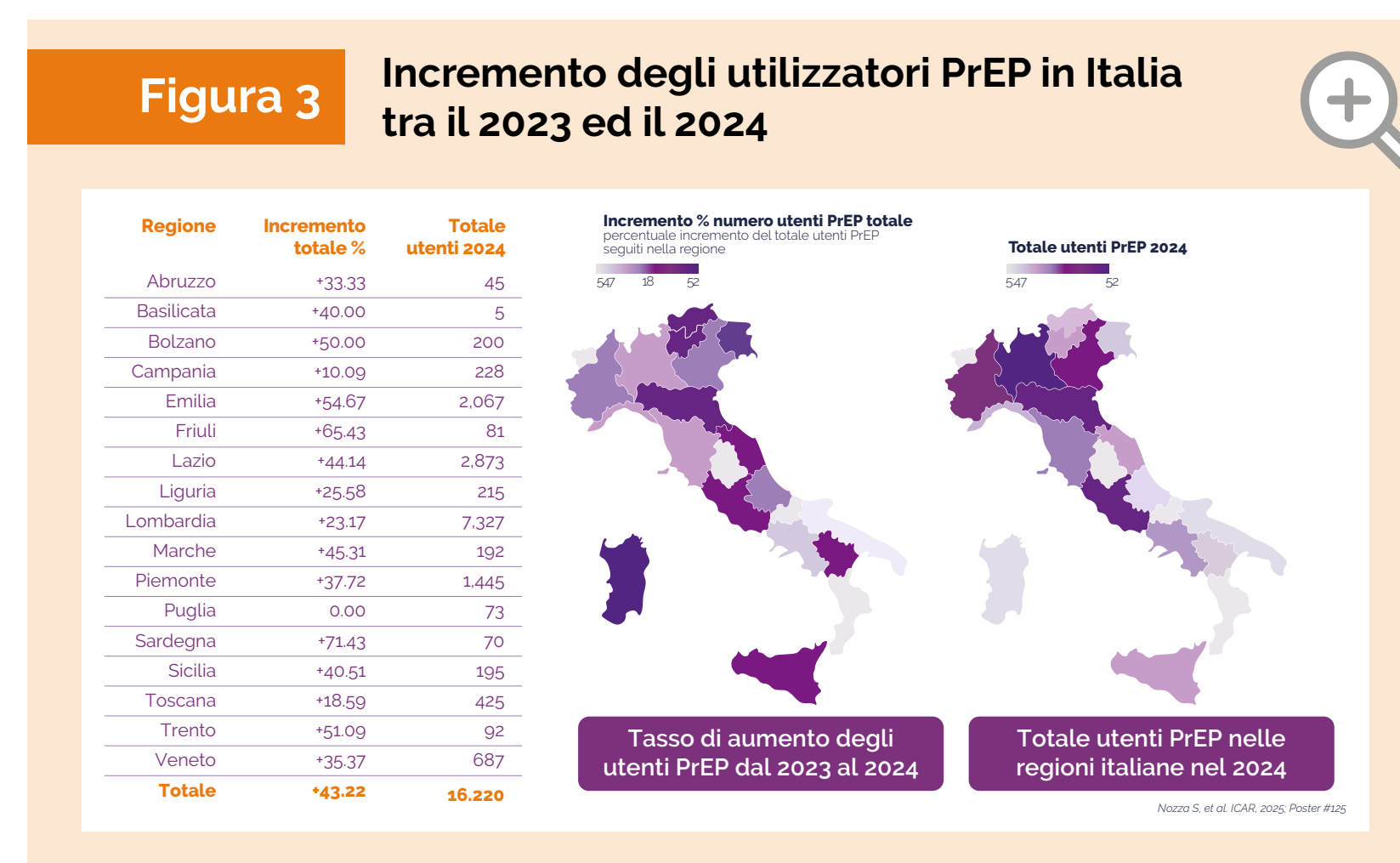
Dalla survey condotta dall'ECDC emerge che solo sei paesi sono stati in grado di stimare la percentuale di uomini che fanno sesso con uomini (MSM) che necessitano della PrEP e che effettivamente la ricevono: Andorra ha riportato una copertura del 100%, seguita da Slovenia (85%), Regno Unito (74%), Germania (50%), Francia (33%) e Kirghizistan (1%). Tuttavia, nessuno dei paesi partecipanti è stato in grado di fornire una stima del fabbisogno non soddisfatto di PrEP negli altri gruppi di popolazione a rischio [3].

Sulla base dei dati contenuti nel report ECDC 2023 — che includono il numero di persone che vivono con l'HIV (PWH) in Italia, le nuove diagnosi, gli utilizzatori di PrEP e la copertura tra gli MSM — si stima che il target potenziale di popolazione da raggiungere con la PrEP nel nostro paese possa variare tra le 49.000 e le 77.000 persone. Questo dato è significativamente superiore rispetto al numero di utilizzatori registrati nel 2024 dalla coorte PrIDE (Prevention ICONA Dedicated Ensemble), che ha riportato 16.220 persone in PrEP, di cui 11.785 utenti stabili. Si osserva, inoltre, un incremento di oltre 5.000 utilizzatori rispetto all'anno precedente, con una distribuzione geografica caratterizzata da un marcato gradiente nord-sud (Fig. 3) [4].

**Lo stato dell'accesso alla PrEP in Italia**

Andrea Antinori

Anche il rapporto tra il numero di PWH e quello degli utilizzatori di PrEP evidenzia una marcata variabilità geografica, che riflette disomogeneità nell'accesso alla prevenzione tra le diverse Regioni italiane. Tale disparità merita particolare attenzione nell'ambito delle strategie di sanità pubblica, con l'obiettivo di promuovere un'equità territoriale nell'offerta di PrEP e nell'attuazione degli interventi preventivi (Fig. 4) [4].





Oltre alla disomogeneità territoriale, l'implementazione della PrEP in Europa è ostacolata anche da un evidente gradiente di natura sociale. Tra le principali barriere segnalate figurano la limitata capacità tecnica di integrare la PrEP nei sistemi sanitari, i costi associati, lo stigma e le difficoltà nel raggiungere le popolazioni chiave, come migranti senza documenti, sex worker e persone transgender [3]. Anche in Italia, i dati della coorte PRIDE confermano che l'accesso alla PrEP non è equamente distribuito: alcune categorie a rischio risultano significativamente sottorappresentate.

In particolare, si osservano criticità nell'inclusione di donne, individui giovani, persone straniere, soggetti con basso livello di istruzione o disoccupati, sex worker e persone transgender, evidenziando un importante gap di equità nell'accesso alla prevenzione (Tab.1) [5].

**Tabella 1** Coorte PRIDE: caratteristiche degli utenti PrEP in Italia

Caratteristiche	N = 2,468	Caratteristiche	N = 2,468
<b>Sesso assegnato alla nascita</b>		<b>Sex-worker</b>	
Uomo	2,433 (98.6%)	No	2,042 (82.7%)
Donna	35 (1.4%)	Si	42 (1.7%)
<b>Età</b>	<b>38.0 [32.0, 46.0]</b>	Sconosciuto	384 (15.6%)
<b>Gruppo di età</b>		<b>Identità di genere</b>	
18-24	91 (3.7%)	Cisgender	2,355 (95.4%)
25-39	1,285 (52.1%)	Transgender	55 (2.2%)
40-64	1,056 (42.8%)	Non binaria	25 (1.0%)
65+	36 (1.5%)	Sconosciuta	33 (1.3%)
<b>Paese di nascita</b>		Orientamento sessuale	
Italia	2,115 (85.7%)	Eterosessuale	44 (1.8%)
Estero	353 (14.3%)	GBMSM	2,383 (96.6%)
Istruzione		Donna bisessuale	14 (0.6%)
<b>Media o inferiore</b>	<b>100 (4.1%)</b>	Sconosciuta	27 (1.1%)
Superiore	746 (30.2%)	<b>Stato relazionale</b>	
Universitaria	1,591 (64.5%)	Single	1,497 (60.7%)
Sconosciuta	31 (1.3%)	Esclusivo	92 (3.7%)
<b>Occupazione</b>		Non esclusivo	810 (32.8%)
Occupato	2,250 (91.2%)	Sconosciuto	69 (2.8%)
Studente	145 (5.9%)	<b>Area geografica del sito di registrazione</b>	
Pensionato	29 (1.2%)	Nord	1,559 (63.2%)
Sconosciuta	44 (1.8%)	Centro	898 (36.4%)
		Sud e Isole	11 (0.4%)

## Disinformazione e stigma

Uno studio multicentrico trasversale condotto in Francia ha evidenziato un divario significativo tra l'idoneità alla PrEP e il suo effettivo utilizzo tra le persone con una recente diagnosi di HIV. Su 185 pazienti arruolati, ben 168 (91%) risultavano eleggibili per la PrEP. Nonostante il 90% di questi avesse avuto almeno un contatto medico nell'anno precedente, solo il 26% aveva ricevuto informazioni sulla PrEP ed appena il 5% l'aveva effettivamente utilizzata. Le principali barriere identificate sono state la scarsa informazione fornita dagli operatori sanitari e la bassa percezione del rischio da parte dei pazienti. Questi risultati sottolineano l'urgenza di rafforzare la comunicazione sanitaria e di migliorare l'accessibilità alla PrEP, in particolare per le popolazioni più esposte al rischio di acquisizione dell'HIV [6].

Lo stigma si conferma un ostacolo rilevante sia all'inizio della PrEP sia al mantenimento dell'aderenza nel tempo. I dati dello studio ANRS-PREVENIR, condotto su oltre 2.500 partecipanti — in prevalenza uomini cisgender che hanno rapporti sessuali con altri uomini (94,3%) — mostrano che quasi un terzo del campione percepisce l'assunzione della PrEP come potenzialmente stigmatizzante, temendo che possa trasmettere un'immagine negativa



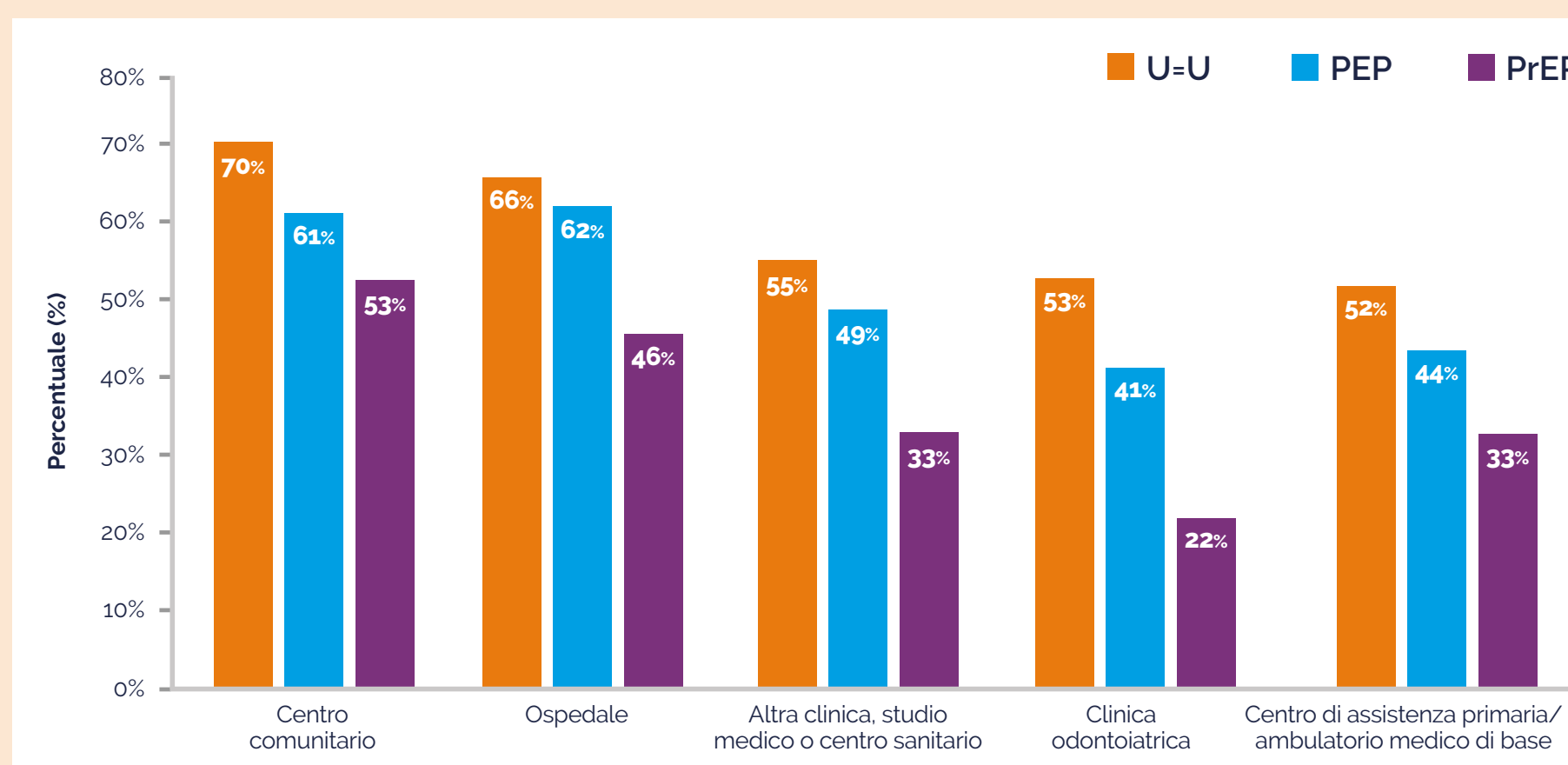
di sé agli altri. Tale percezione è risultata particolarmente accentuata tra i soggetti più giovani, quelli con maggiore vulnerabilità psicologica e coloro che presentano sintomi depressivi, evidenziando un'associazione tra disagio psicosociale e mancato accesso alla PrEP [7].

In Italia, lo stigma, la disinformazione e la discriminazione nei confronti della PrEP e delle persone che vivono con l'HIV restano ancora diffusi. La conoscenza dell'esistenza e della funzione della PrEP è limitata sia nella popolazione generale sia tra i professionisti sanitari, con l'eccezione degli operatori attivi nei centri community-based, dove si registra la percentuale più alta (53%) di individui con una conoscenza adeguata della prevenzione e trasmissione dell'HIV (Fig. 5) [8].

Per favorire un maggiore accesso e una più ampia adozione della PrEP, sarebbe auspicabile adottare modalità di erogazione meno medicalizzate e maggiormente integrate con il territorio attraverso il coinvolgimento di checkpoint, consultori familiari, servizi dedicati a MSM, persone transgender e sex worker, programmi di riduzione del danno, medici di medicina generale, operatori sanitari privati e farmacie. Tuttavia, ad oggi, solo quattro paesi dell'Unione Europea dichiarano di aver implementato un approccio di questo tipo. Nella maggior parte dei contesti europei, infatti, la PrEP continua a essere erogata prevalentemente in ambienti clinici specialistici, come i centri per le malattie infettive o le cliniche per la salute sessuale e l'HIV, limitando così il potenziale di diffusione capillare di questo fondamentale strumento preventivo [3].

Un'analisi di regressione logistica multivariabile, condotta tra settembre 2024 e marzo 2025 su 2.468 utenti della coorte PrIDE, ha permesso di identificare i fattori associati alla scelta del setting assistenziale per l'erogazione della PrEP. Dei partecipanti, il 70% era seguito presso centri ospedalieri, mentre il restante 30% si rivolgeva a strutture community-based. L'analisi ha evidenziato che l'età più avanzata, la nazionalità straniera, un grado di istruzione universitaria, l'identità di genere non binaria e l'orientamento sessuale MSM rappresentano predittori significativi della preferenza per i centri

**Figura 5** Intervistati con conoscenze corrette sulla prevenzione e la trasmissione dell'HIV per tipo di struttura sanitaria (%)



**Tabella 2** Fattori predittori di scelta a favore di un setting community-based

Sono stati inclusi 2.468 utenti PrEP (PrUs) arruolati nella coorte PrIDE dal 24 settembre al 25 marzo. 1.738 (70%) seguiti in centri ospedalieri e 730 (30%) in centri comunitari. È stata eseguita un'analisi di regressione logistica multivariabile per identificare i fattori predittivi della scelta di un centro comunitario.

Caratteristiche	Gruppo di riferimento	aOR	IC95%	P-value
Gruppo di età 40-64 anni	Gruppo di età 25-39 anni	1.43	1.13, 1.79	0.002
Nazione di nascita all'estero	Italia	1.78	1.30, 2.43	<0.001
Istruzione universitaria	Scuola media o inferiore	2.13	1.15, 4.16	0.021
Studente	Occupato	0.47	0.25, 0.84	0.013
Identità di genere non binaria	Cisgender	3.02	1.16, 7.70	0.021
Orientamento sessuale GBMSM	Eterosessuale	9.23	1.79, 75.0	0.017



comunitari. Questi risultati suggeriscono l'importanza di diversificare i modelli di offerta della PrEP, tenendo conto delle caratteristiche sociodemografiche e identitarie degli utenti (Tab. 2) [5].

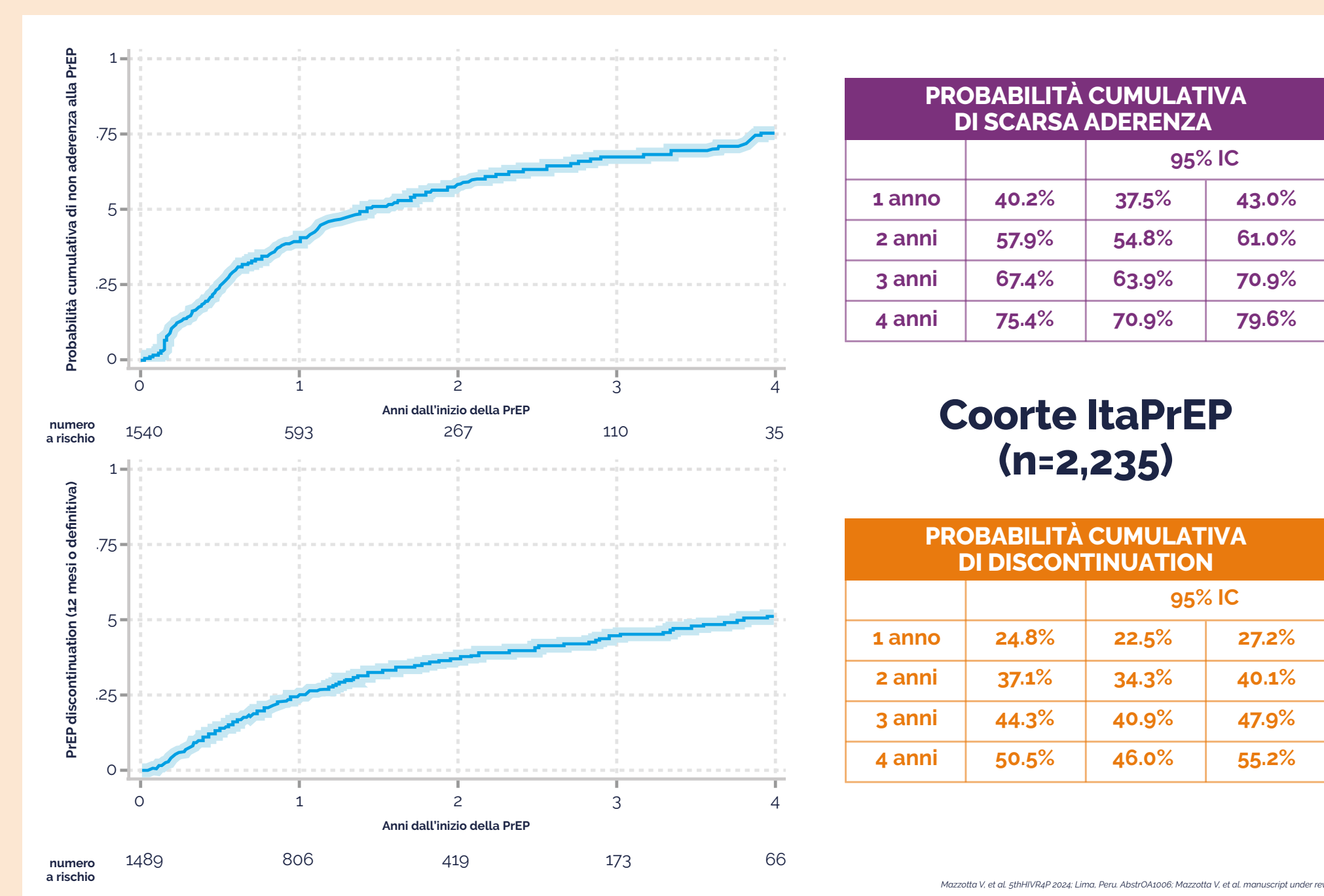
I dati provenienti dalla coorte PrIDE evidenziano un incremento significativo nel numero di persone che scelgono di accedere alla PrEP attraverso centri community-based. In questi contesti, la presenza di operatori alla pari e l'ambiente meno medicalizzato favoriscono una relazione più aperta, accogliente e informale con gli utenti. L'integrazione del counseling con la somministrazione del farmaco trasforma l'assunzione della PrEP in un'occasione di presa in carico globale della salute sessuale. Questo approccio si configura come uno strumento strategico per la prevenzione, contribuendo sia a migliorare l'aderenza alla terapia che ad aumentare la consapevolezza individuale del rischio.

## Aderenza e persistenza

Oltre alle difficoltà legate alla diffusione capillare della PrEP sul territorio, permane anche il problema dell'aderenza terapeutica. Lo studio ItaPrEP ha analizzato due aspetti chiave nella popolazione in trattamento: il tasso di aderenza e quello di interruzione (discontinuation) del programma. Dopo un anno dall'inizio della PrEP orale con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (F/TDF), circa il 40% degli utenti presenta una bassa aderenza, percentuale che sale al 60% dopo due anni e raggiunge il 75,4% a quattro anni. Analogamente, i tassi di interruzione mostrano che quasi il 25% delle persone in PrEP abbandona il programma entro il primo anno, mentre dopo quattro anni circa la metà degli utenti risulta persa al follow-up (Fig. 6) [9].

Dati recenti estratti dal database statunitense IQVIA Real-World Data – Longitudinal Prescription (periodo 2017–2023) confermano che solo circa il 40% degli utenti che iniziano la PrEP orale prosegue il trattamento oltre i sei mesi, con tassi di persistenza che diminuiscono progressivamente nel

**Figura 6** Studio ItaPrEP: probabilità cumulative di scarsa aderenza e discontinuation (curve Kaplan-Meier)



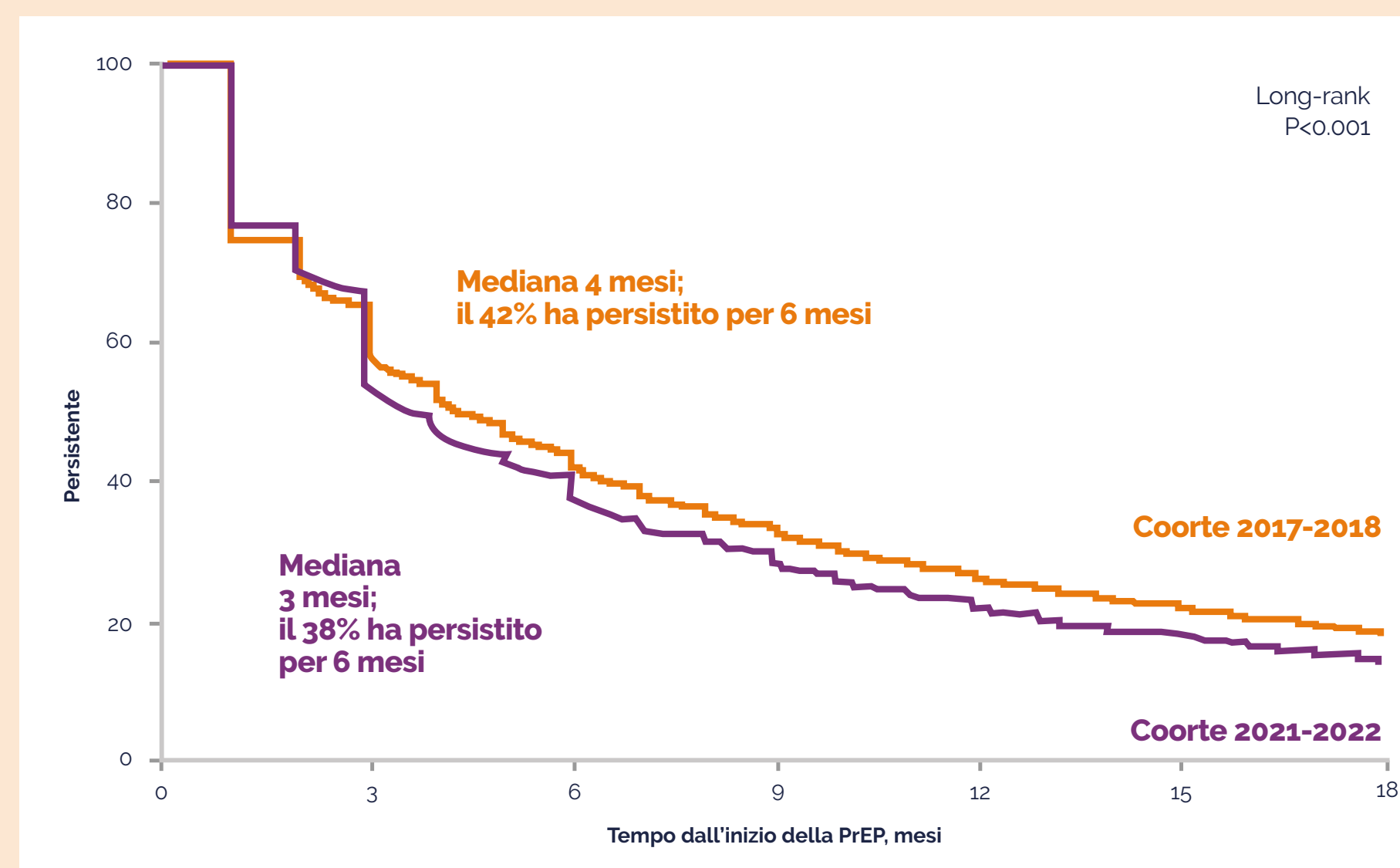


tempo [9]. I ricercatori hanno identificato 183.584 nuovi utilizzatori PrEP nel biennio 2017–2018 e 321.224 nel biennio 2021–2022. La durata mediana del primo ciclo di utilizzo è risultata pari a 4,0 mesi (intervallo interquartile, IQR 1,0–12,0) nella coorte 2017–2018 e a 3,0 mesi (IQR 2,0–10,0) nella coorte 2021–2022. Solo il 42,4% dei soggetti della prima coorte e il 37,9% di quelli della coorte più recente hanno mantenuto l'assunzione della PrEP per almeno sei mesi (Fig. 7). Circa il 35,6% degli utenti ha ripreso la PrEP almeno una volta dopo l'interruzione, con una durata mediana del secondo episodio pari a 3,0 mesi in entrambe le coorti. Tra i principali fattori associati alla mancata persistenza nel trattamento sono stati identificati il sesso femminile, l'età più giovane e l'appartenenza al gruppo etnico afroamericano [10].

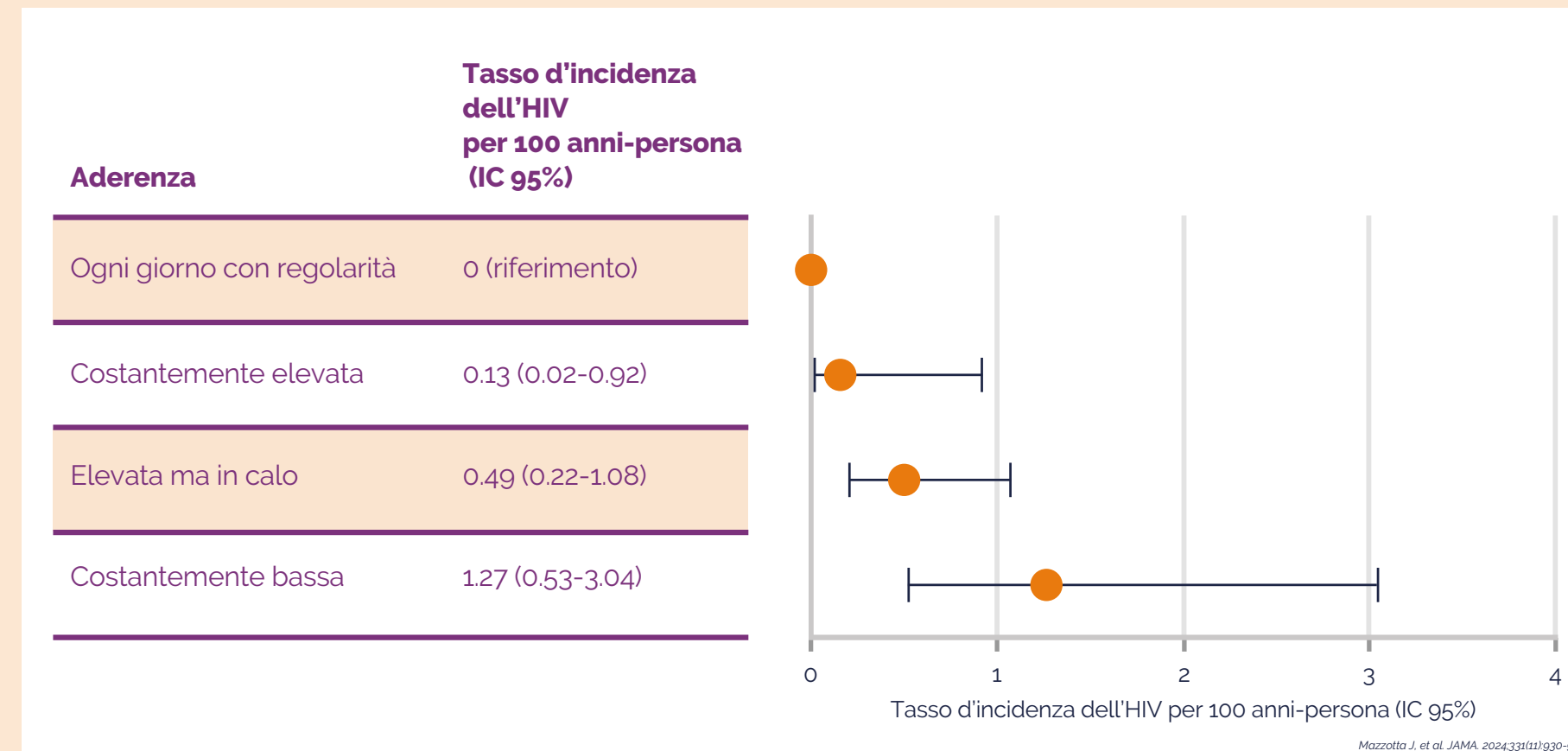
Un'analisi aggregata condotta su 6.296 donne cisgender, provenienti da 11 studi post-approvazione sull'uso della PrEP orale, ha riportato un'incidenza complessiva di infezione da HIV pari a 0,72 casi per 100 anni-persona [11]. L'incidenza dell'HIV variava significativamente in base ai livelli di aderenza alla PrEP, misurati in dosi settimanali:

- 0 casi per 100 anni-persona tra le partecipanti con aderenza giornaliera costante (7 dosi/settimana)
- 0,13 casi per 100 anni-persona con aderenza costantemente elevata (4–6 dosi/ settimana)
- 0,49 casi per 100 anni-persona tra coloro con aderenza inizialmente elevata ma in calo (da una media di 4–6 dosi/settimana a valori inferiori)
- 1,27 casi per 100 anni-persona tra le partecipanti con aderenza costantemente bassa (meno di 2 dosi/settimana) (Fig. 8).

**Figura 7** Persistenza alla PrEP orale per coorte



**Figura 8** Tassi di incidenza dell'HIV tra le donne cisgender in base al percorso di aderenza terapeutica





Questi dati confermano una forte correlazione inversa tra l'aderenza alla PrEP ed il rischio di acquisizione dell'HIV, sottolineando l'importanza di strategie mirate al mantenimento di un'aderenza elevata nel tempo. Lo studio evidenzia che, sebbene la PrEP rappresenti uno strumento altamente efficace nella prevenzione dell'infezione da HIV, la sua efficacia nella popolazione femminile è fortemente condizionata dalla capacità di mantenere un'aderenza costante nel tempo [11]. Questo dato sottolinea la necessità di sviluppare strategie mirate per sostenere l'aderenza, in particolare in quelle popolazioni che si trovano ad affrontare barriere di tipo strutturale, culturale o personale all'accesso e all'utilizzo della PrEP. La persistenza nell'assunzione della PrEP potrebbe essere infatti maggiormente legata a determinanti ambientali e sociali piuttosto che alle caratteristiche intrinseche del farmaco. Tra le persone appartenenti a minoranze razziali e sessuali, lo stigma costituisce un ostacolo alla persistenza della PrEP. Una survey condotta su un campione di 855 persone black negli Stati Uniti ha rilevato che oltre il 50% dei partecipanti ha riportato esperienze significative di razzismo e discriminazione nell'ambito dell'assistenza sanitaria (12). In molti casi l'atteggiamento da parte degli operatori sanitari ed i loro pregiudizi di natura sessuale rappresentano un ostacolo alla persistenza ed alla aderenza alla PrEP (13).

Per migliorare l'aderenza e la persistenza alla PrEP è fondamentale implementare interventi multifattoriali, quali:

- Diversificazione dei contesti di erogazione, privilegiando ambienti meno stigmatizzanti e più inclusivi, come i centri community-based
- Utilizzo di strategie di peer-support e peer-navigation, affidate ad attivisti appartenenti alla stessa comunità di riferimento
- Integrazione delle tecnologie digitali, come la telemedicina, per facilitare il monitoraggio e il supporto remoto
- Offerta di opzioni flessibili di somministrazione, tra cui la PrEP same-day e formulazioni alternative come la PrEP iniettabile a lunga durata d'azione [14–19].

Questi approcci integrati possono contribuire a superare le barriere all'accesso favorendo altresì una maggiore continuità nell'assunzione della PrEP, con un impatto positivo sulla prevenzione dell'infezione da HIV.



## Bibliografia

1. Getting PrEP Rollout Right This Time: Lessons from the Field | June 2025. <https://data.prepwatch.org/>
2. The urgency of now: AIDS at a crossroads. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe and Central Asia. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2024 progress report. Stockholm: ECDC; 2025.
4. Nozza S, et al. ICAR, 2025; Poster #125.
5. Mazzotta V, et al. ICAR 2025; OC72.
6. Lions C, Laroche H, Mora M, et al. Missed opportunities for HIV pre-exposure prophylaxis among people with recent HIV infection: The French ANRS 95041 OMaPrEP study. *HIV Med.* 2023;24(2):191-201.
7. Protiere C, Sagaon-Teyssier L, Donadille C, et al. Perception of PrEP-related stigma in PrEP users: Results from the ANRS-PREVENIR cohort. *HIV Med.* 2023;24(8):938-945.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV stigma in the healthcare setting. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia. Stockholm: ECDC; 2024.
9. Mazzotta V, Calzavara D, Tavelli A, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) efficacy, adherence and persistence in an Italian multicentric access program (Sep2017-Nov2023): ItaPrEP study. OA1006 HIVR4P 2024 Abstract book, JIAS.
10. Huang YLA, et al. CROI 2025, Poster #1200.
11. Marrazzo J, Tao L, Becker M, et al. HIV Preexposure Prophylaxis With Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Among Cisgender Women. *JAMA.* 2024;331(11):930-937.
12. Ojikutu BO, Bogart LM, Higgins-Biddle M, et al. Facilitators and Barriers to Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Use Among Black Individuals in the United States: Results from the National Survey on HIV in the Black Community (NSHBC). *AIDS Behav.* 2018;22(11):3576-3587.
13. Calabrese SK, Kalwicz DA, Modrakovic D, et al. An Experimental Study of the Effects of Patient Race, Sexual Orientation, and Injection Drug Use on Providers' PrEP-Related Clinical Judgments. *AIDS Behav.* 2022;26(5):1393-1421.
14. Calabrese SK, Willie TC, Galvao RW, et al. Current US guidelines for prescribing HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) disqualify many women who are at risk and motivated to use PrEP. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 81:395-405.
15. Lama JR, Mayer KH, Perez-Brumer AG, et al. Integration of Gender-Affirming Primary Care and Peer Navigation With HIV Prevention and Treatment Services to Improve the Health of Transgender Women: Protocol for a Prospective Longitudinal Cohort Study. *JMIR Res Protoc.* 2019;8(6):e14091.
16. Reback CJ, Kisler KA, Fletcher JB. A Novel Adaptation of Peer Health Navigation and Contingency Management for Advancement Along the HIV Care Continuum Among Transgender Women of Color. *AIDS Behav.* 2021;25(Suppl 1):40-51.
17. Velloza J, Kapogiannis B, Bekker LG, Celum C, Hosek S, Delany-Moretlwe S, Baggaley R, Dalal S. Interventions to improve daily medication use among adolescents and young adults: what can we learn for youth pre-exposure prophylaxis services? *AIDS.* 2021;35(3):463-475.
18. Goedel WC, Coats CS, Chan PA, et al. A Pilot Study of a Patient Navigation Intervention to Improve HIV Pre-exposure Prophylaxis Persistence Among Black/African American Men Who Have Sex With Men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022;90(3):276-282.
19. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States -- 2021 update: a clinical practice guideline. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/112360>



# La PrEP long-acting con cabotegravir intramuscolare

Nel dicembre 2021, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'uso di cabotegravir in formulazione iniettabile a lunga durata d'azione (CAB-LA) come profilassi pre-esposizione (PrEP) per la prevenzione dell'HIV [1]. Successivamente, nel settembre 2023, anche l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha autorizzato l'impiego di CAB-LA in ambito europeo [2]. In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato l'utilizzo di CAB-LA come PrEP con la Determina n. 27/2024 del 15 marzo 2024, classificando il farmaco in classe C(nn), ovvero non rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) al momento della pubblicazione. Attualmente, è in corso presso l'AIFA la valutazione del dossier per l'eventuale ammissione alla rimborsabilità. La decisione dell'AIFA si basa sull'analisi approfondita di un ampio corpus di evidenze scientifiche, derivanti da studi registrativi, studi di implementazione e dati di real-world evidence, condotti su popolazioni adulte e adolescenti, a supporto dell'efficacia e della sicurezza del farmaco.

## Gli studi HPTN 083 e 084

I trial HPTN 083 e HPTN 084 hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di CAB-LA, somministrato per via intramuscolare ogni 8 settimane, come PrEP per l'HIV. Le popolazioni studiate includevano uomini cisgender che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM), donne transgender (TGW) e donne cisgender.

HPTN 083 è uno studio multicentrico di fase IIb/III, randomizzato 1:1, in doppio cieco e controllato, che ha confrontato CAB-LA con la PrEP orale giornaliera a base di tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) in MSM e TGW [3].

La popolazione intention-to-treat comprendeva 4.566 partecipanti, reclutati in 43 centri distribuiti in Argentina, Brasile, Perù, Stati Uniti, Sudafrica, Tailandia e Vietnam. Di questi, 570 partecipanti (12,5%) si sono identificati come donne transgender. L'età mediana era di 26 anni (intervallo interquartile: 22–32 anni). Tra i 1.698 partecipanti statunitensi, la metà (n=845, 49,8%) erano black (Tab. 1).

**Tabella 1** HPTN 083: caratteristiche demografiche al basale

	Totale (N=4,566)	CAB-LA (n=2,282)	TDF/FTC (n=2,284)
<b>Genere, identità, n (%)</b>			
MSM	3,992 (87.4)	2,013 (88.2)	1,979 (86.6)
TGW	570 (12.5)	266 (11.7)	304 (13.3)
<b>Età media, anni (IQR)</b>	<b>26 (22-32)</b>	<b>26 (22-32)</b>	<b>26 (22-32)</b>
<b>Razza, n (%)</b>			
Stati Uniti			
Black/Afroamericani*	845 (49.8)	411 (48.4)	434 (51.1)
Non-black	851 (50.1)	437 (51.5)	414 (48.8)
America Latina			
Black/misto*	392 (20.0)	198 (20.2)	194 (19.7)
Nativi	862 (43.9)	435 (44.4)	427 (43.4)
Bianchi/asiatici/altro	710 (36.2)	347 (35.4)	363 (36.9)
Asia			
Asiatici	749 (99.6)	374 (99.7)	375 (99.5)
Altro	3 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.5)
Africa			
Black	119 (78.3)	62 (79.5)	57 (77.0)
Altro	5 (3.3)	2 (2.6)	3 (4.1)
<b>Etnia, n (%)</b>			
US: latina	303 (17.8)	149 (17.6)	154 (18.1)
America Latina: latina	1,806 (92.0)	894 (91.2)	912 (92.7)

Lo studio ha reclutato una percentuale significativa di TGW, afroamericani e individui di età <30 anni, rappresentativi delle persone con diagnosi recente di HIV<sup>1,2</sup>.

\*Questo studio ha posto particolare attenzione al reclutamento di partecipanti di età <30 anni, TGW e MSM di razza black (solo gli statunitensi). IQR: range interquartile.

1. Lombard R, et al. N Engl J Med 2022;386:606-608  
2. HPTN 083 protocol V3.0 May 2023



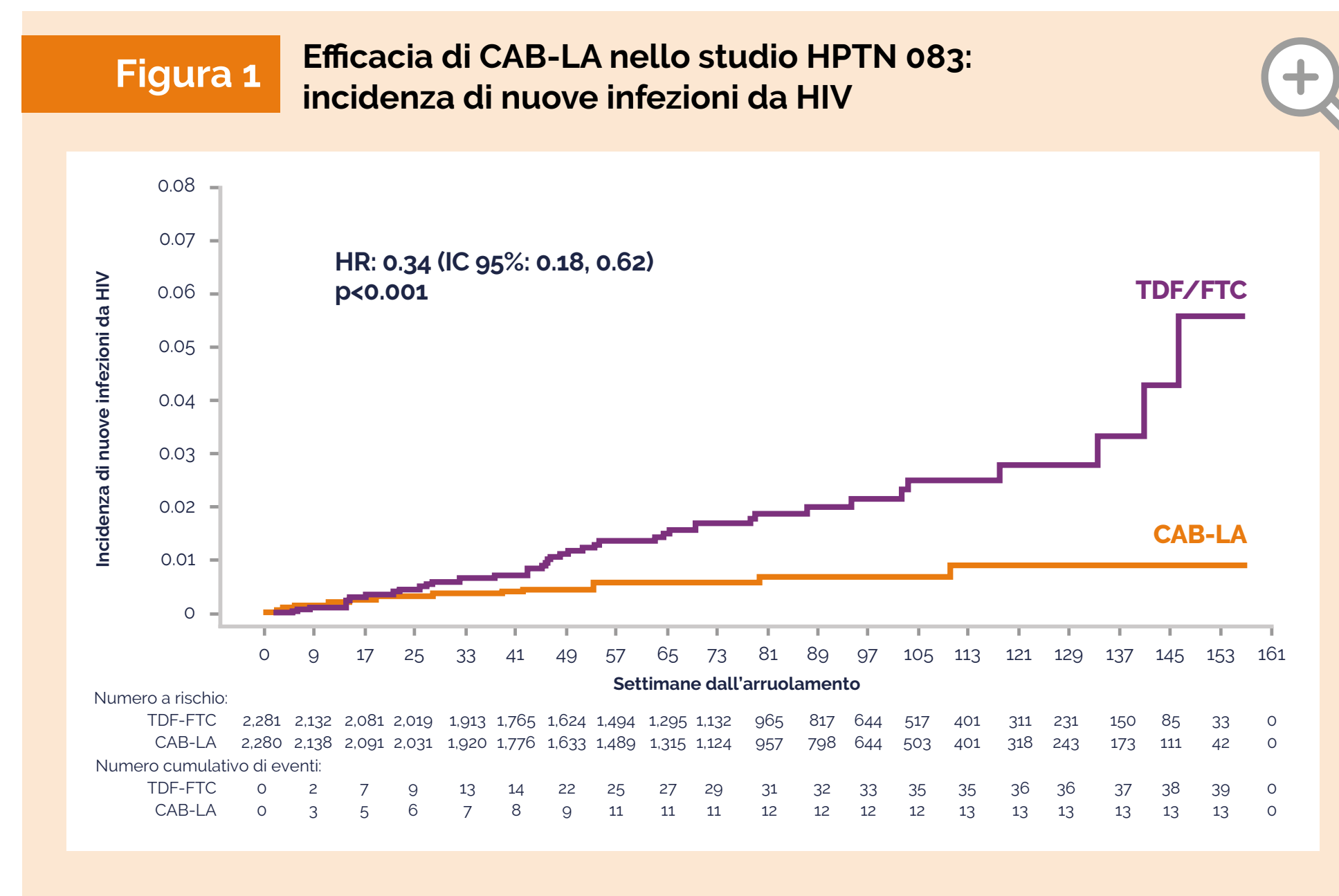
Nel corso dello studio HPTN 083, 57 partecipanti hanno contratto l'infezione da HIV. Di questi, 5 casi (2 nel gruppo CAB-LA e 3 nel gruppo TDF/FTC) sono risultati essere infezioni preesistenti, non rilevate al momento dell'arruolamento, e sono stati pertanto esclusi dall'analisi primaria. Tra i 52 casi incidenti di HIV, 13 si sono verificati nel gruppo CAB-LA, con un'incidenza di 0,41 per 100 anni-persona, e 39 si sono verificati nel gruppo TDF/FTC, con un'incidenza di 1,22 per 100 anni-persona. Il rapporto di rischio (hazard ratio, HR) per l'infezione da HIV nel gruppo CAB-LA rispetto al gruppo TDF/FTC è stato pari a 0,34 (IC 95%: 0,18–0,62;  $p < 0,001$ ), indicando una riduzione del rischio del 66% con CAB-LA rispetto alla PrEP orale standard (**Fig. 1**).

Alla luce di questi risultati, il Data and Safety Monitoring Board (DSMB) – un comitato indipendente incaricato di monitorare la sicurezza e l'integrità dello studio – ha raccomandato, il 14 maggio 2020, l'interruzione anticipata della fase in cieco dello studio, avendo raggiunto gli endpoint di efficacia predefiniti.

I risultati del trial HPTN 083 confermano che CAB-LA, somministrato ogni otto settimane, offre una protezione significativamente superiore rispetto a TDF/FTC nella prevenzione dell'HIV tra persone MSM e TGW [3].

Gli eventi avversi gravi sono stati riportati in 241 partecipanti (5,3%), con una distribuzione bilanciata tra i gruppi trattati con CAB-LA e con TDF/FTC. Gli eventi avversi correlati al trattamento sono risultati modesti in entrambi i gruppi (**Tab. 2**).

Sono stati registrati 11 decessi: 7 nel gruppo TDF/FTC e 4 nel gruppo CAB-LA, con un hazard ratio di 0,57 (IC 95%: 0,17–1,96). Nessuno dei decessi è stato ritenuto correlato al trattamento farmacologico.



**Tabella 2** HPTN 083: riepilogo generale degli eventi avversi (AE)

AE, n (%)*	Totale (N=4,566)	CAB-LA (n=2,282)	TDF/FTC (n=2,282)
AE di qualsiasi grado $\geq 2$	4,222 (93)	2,106 (92)	2,116 (93)
AE di qualsiasi grado $\geq 3$	1,494 (33)	727 (32)	767 (34)
Qualsiasi SAE	241 (5)	120 (5)	121 (5)
AE di interesse particolare			
Convulsioni	7 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
Sospensione del farmaco per epatotossicità	95 (2)	47 (2)	48 (2)
Morte <sup>†</sup>	11	4	7

CAB-LA è stato ben tollerato e il profilo di sicurezza è risultato simile nei due bracci di studio

\*Per i partecipanti che hanno segnalato più AE con lo stesso termine, è stato conteggiato un solo evento.  
<sup>†</sup>Un decesso per cause cardiovascolari nel braccio TDF/FTC è stato considerato correlato ai prodotti dello studio.  
 SAE, evento avverso grave.



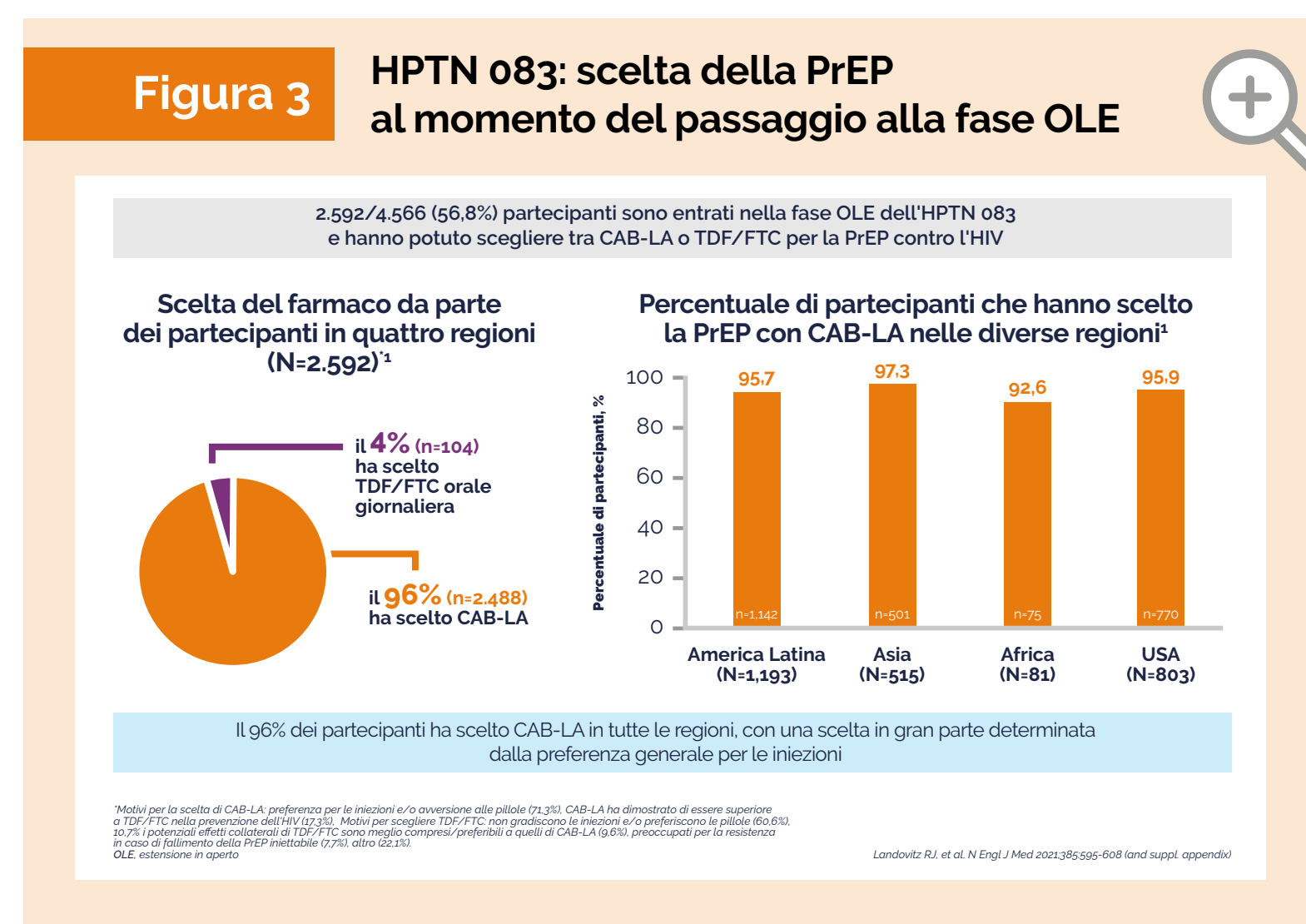
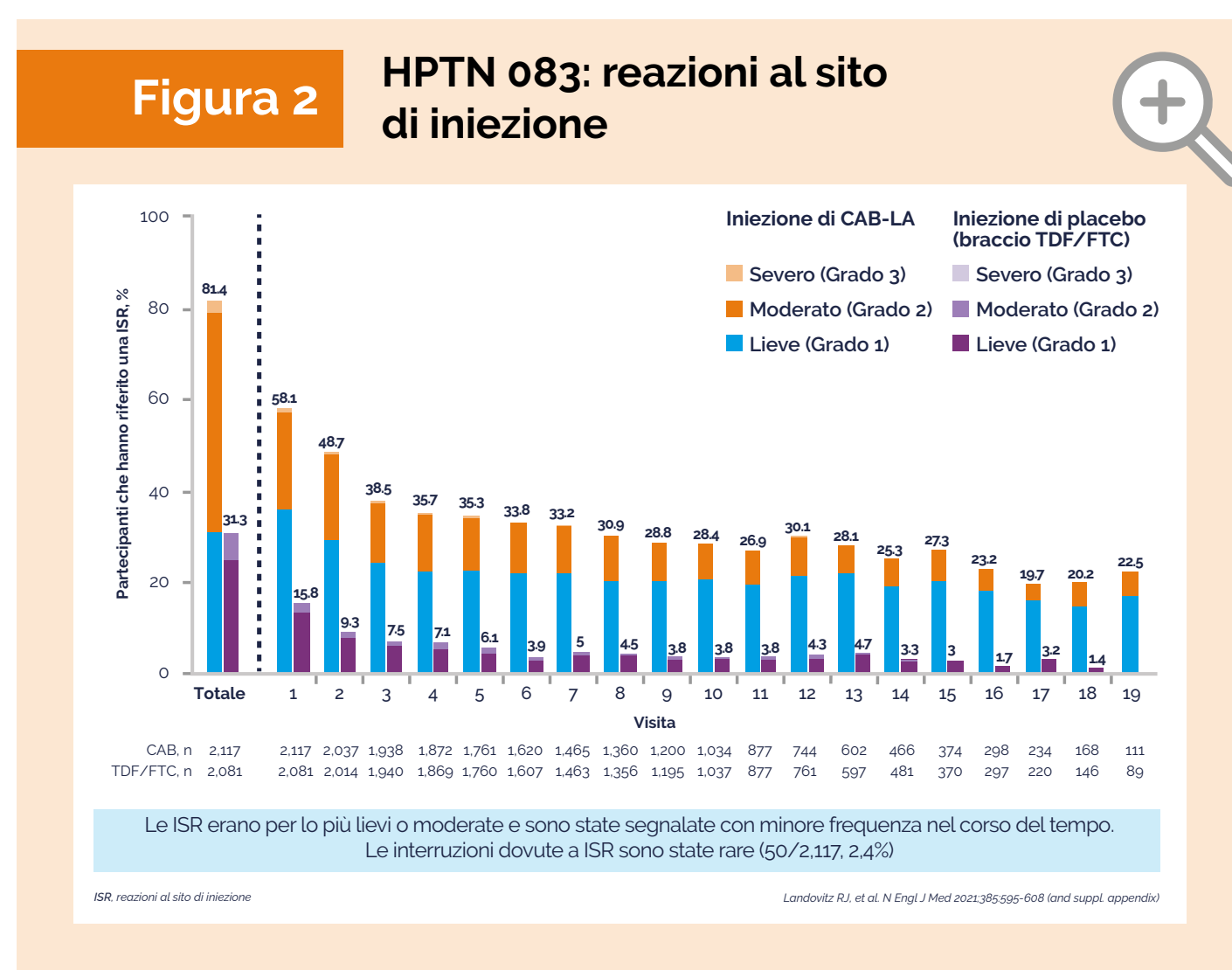
Le reazioni nel sito di iniezione (ISR) sono state segnalate in:

- 1.724 partecipanti (81,4%) del gruppo CAB-LA che hanno ricevuto almeno una somministrazione
- 652 partecipanti (31,3%) del gruppo TDF/FTC che hanno ricevuto almeno un'iniezione di placebo.

Le ISR sono state prevalentemente di gravità lieve o moderata e la loro frequenza è diminuita nel tempo (Fig. 2) [3].

Nella fase di estensione in aperto (OLE) dello studio HPTN 083 2.592 partecipanti precedentemente arruolati hanno avuto la possibilità di scegliere liberamente il regime PrEP da proseguire. Di questi, il 96,0% (2.488 partecipanti) ha optato per continuare con CAB-LA, indipendentemente dal contesto geografico, a conferma della sua potenziale rilevanza come opzione preferita di PrEP in scenari real-world (Fig. 3) [4].

HPTN 084 è uno studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, disegnato per valutare la superiorità di CAB-LA rispetto alla PrEP orale standard a base di TDF/FTC nella prevenzione dell'HIV-1 nella popolazione femminile. Il trial ha coinvolto 3.224 donne cisgender, assegnate in modo casuale a uno dei due gruppi di trattamento: 1.614 partecipanti nel gruppo CAB-LA e 1.610 partecipanti nel gruppo TDF/FTC. L'età mediana era di 25 anni (intervallo interquartile: 22-30 anni). Le donne sono state reclutate in 20 centri di ricerca clinica distribuiti in sette paesi dell'Africa subsahariana (Tab. 3) [5].



**Tabella 3 HPTN 084: caratteristiche demografiche al basale**

	Totale (N=4,566)	CAB-LA (n=2,282)	TDF/FTC (n=2,284)
<b>Identità di genere auto-dichiarata, n (%)<sup>a</sup></b>			
Donna	3.219 (99,8)	1.612 (99,9)	1.607 (99,8)
Uomo	3 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,2)
TGM	2 (0,1)	2 (0,1)	0 (0,0)
<b>Età media, anni (IQR)</b>	<b>25 (22-30)</b>	<b>25 (22-30)</b>	<b>25 (22-20)</b>
≤25 anni, n (%)	1.630 (50,6)	814 (50,4)	816 (50,7)
<b>Non convive con il partner, n (%)</b>	<b>1.729 (53,6)</b>	<b>869 (53,8)</b>	<b>860 (53,4)</b>
<b>Nell'ultimo mese, n (%)<sup>b</sup></b>			
Partner HIV positivo o sconosciuto	1.100 (34,1)	542 (33,7)	558 (34,9)
≥2 partner sessuali	1.755 (54,4)	878 (54,5)	877 (54,8)
Sesso occasionale	1.313 (40,7)	658 (40,9)	655 (40,9)
Sesso anale	185 (5,7)	90 (5,6)	95 (5,9)
<b>Punteggio di rischio VOICE modificato mediano<sup>c</sup> (IQR)</b>	<b>6 (5-7)</b>	<b>6 (5-7)</b>	<b>6 (5-7)</b>
<b>Infezione da C. trachomatis, n (%)<sup>d</sup></b>	<b>604 (18,7)</b>	<b>324 (20,2)</b>	<b>280 (17,6)</b>
<b>Infezione da N. gonorrhoeae, n (%)<sup>d</sup></b>	<b>210 (6,5)</b>	<b>112 (7,0)</b>	<b>98 (6,2)</b>
<b>BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>, n (%)</b>	<b>895 (27,8)</b>	<b>465 (28,8)</b>	<b>430 (26,8)</b>

Oltre la metà delle donne aveva un'età ≤25 anni o aveva avuto ≥2 partner sessuali nell'ultimo mese. Il punteggio di rischio VOICE mediano era 6.

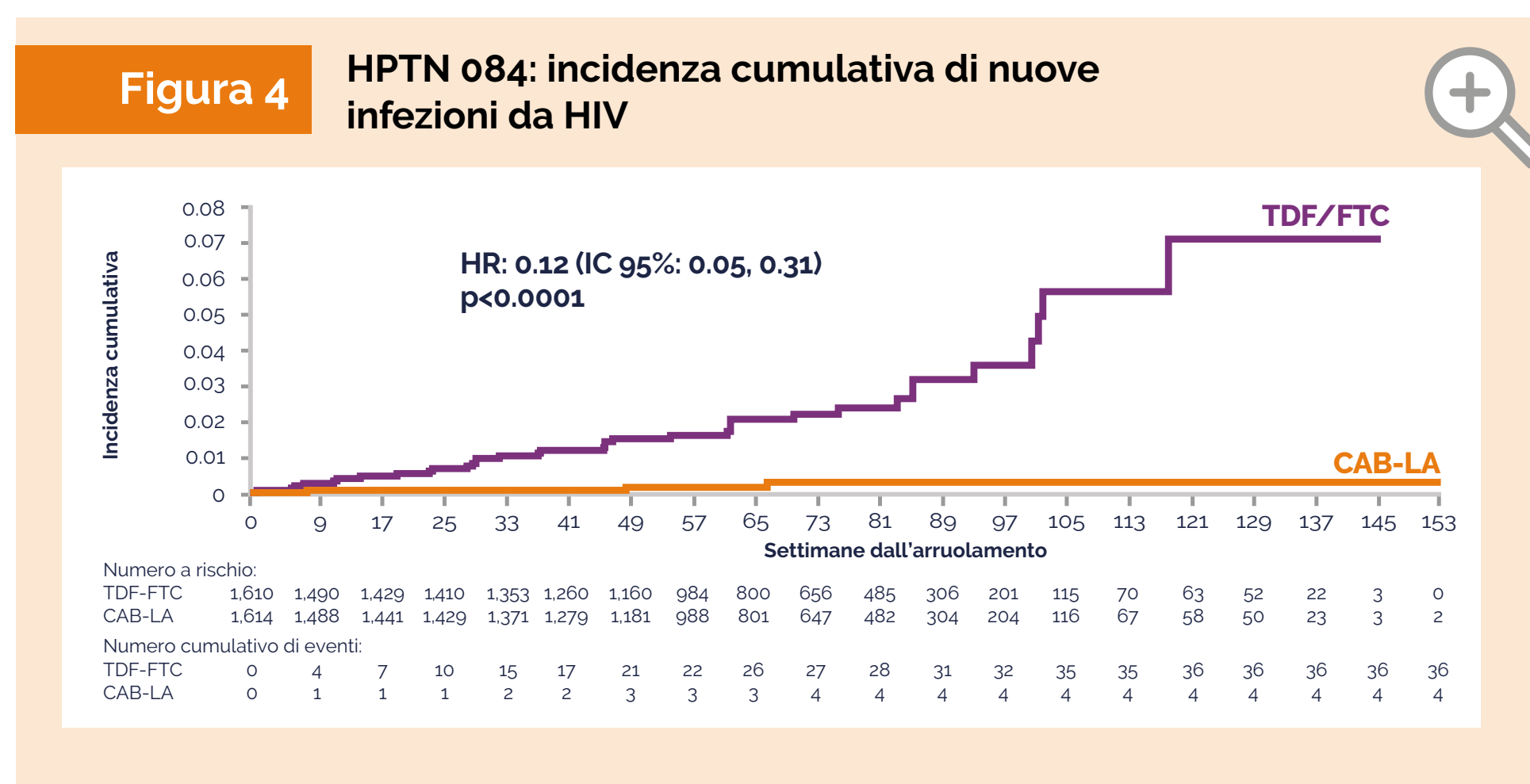


Oltre la metà delle partecipanti presentava un'età  $\leq 25$  anni, aveva riferito di avere avuto almeno due partner sessuali nell'ultimo mese e mostrava un VOICE risk score mediano pari a 6, indicativo di un rischio elevato di acquisizione dell'HIV. Il disegno dello studio era sovrapponibile a quello del trial HPTN 083. Le 3.224 donne cisgender arruolate sono state randomizzate a ricevere CAB-LA per via im ogni 8 settimane, oppure TDF/FTC orale una volta al giorno, per una durata massima di 185 settimane. Il protocollo prevedeva quattro analisi intermedie e un'analisi finale. Alla seconda analisi *ad interim*, condotta il 5 novembre 2020, il DSMB ha raccomandato anche in questo caso l'interruzione anticipata dello studio, avendo rilevato il raggiungimento dei criteri di efficacia predefiniti. I risultati hanno mostrato una riduzione dell'88% del rischio di infezione da HIV nel gruppo trattato con CAB-LA rispetto al gruppo TDF/FTC, con un HR di 0,12 (IC 95%: 0,05–0,31;  $p < 0,0001$ ), confermando la superiorità di CAB-LA nella prevenzione dell'HIV tra le donne ad alto rischio nell'Africa subsahariana (Fig. 4) [5].

Anche nella popolazione femminile del trial HPTN 084 la percentuale degli eventi avversi gravi si è dimostrata bassa (2%) (Tab. 4).

Nel corso dello studio sono stati registrati tre decessi, tutti nel gruppo trattato con CAB-LA. Nessuno dei decessi è stato ritenuto correlato al farmaco in studio. Le cause riportate sono state: cardiopatia ipertensiva, ictus, cefalea inspiegabile, non ulteriormente indagabile.

Le ISR sono state segnalate in 577 partecipanti (38%) su 1.519 nel gruppo CAB-LA, e in 163 partecipanti (11%) su 1.516 nel gruppo TDF/FTC (Tab. 5).



**Tabella 4** HPTN 084: riepilogo degli eventi avversi (AE)

AE, n (%) <sup>a</sup>	Totale (N=3,224)	CAB-LA (n=1,614)	TDF/FTC (n=1,610)
AE di qualsiasi grado $\geq 2$	2,973 (92)	1,487 (92)	1,486 (92)
AE di qualsiasi grado $\geq 3$	556 (17)	276 (17)	280 (17)
Qualsiasi SAE	66 (2)	33 (2)	33 (2)
AE di interesse particolare			
Convulsioni	1 (<1)	0	1 (<1)
Sospensione del farmaco per epatotossicità	33 (1)	15 (1)	18 (1)
Morte <sup>b</sup>	3 (<1)	3 (<1)	0

CAB-LA è stato ben tollerato e il profilo di sicurezza è risultato simile nei due bracci di studio

SAE, evento avverso grave

**Tabella 5** HPTN 084: reazioni al sito di iniezione

n (%) <sup>a</sup>	CAB-LA <sup>b</sup> (n=1,519)	TDF/FTC <sup>b</sup> (n=1,516)
Qualsiasi ISR	577 (38)	163 (11)
ISR di grado $\geq 2$	192 (13)	25 (2)
Interruzioni dovute a ISR	0	0

Incluse solo i partecipanti che hanno ricevuto  $\geq 2$  iniezioni in-153 nel gruppo CAB-LA e  $\geq 2$  iniezioni nel gruppo TDF/FTC  
ISR, reazioni al sito di iniezione



Eventi avversi di grado  $\geq 2$  sono stati riportati da 192 partecipanti (13%) nel gruppo CAB-LA, e da 25 partecipanti (2%) nel gruppo TDF/FTC. La maggior parte delle ISR si è verificata in occasione della prima iniezione e la loro frequenza è diminuita progressivamente nel tempo. In particolare, nel gruppo CAB-LA, alla prima iniezione, le ISR sono state segnalate in 438 partecipanti (28,8%); alla quarta iniezione, la percentuale è scesa a 25 partecipanti (1,9%) su 1.322. È importante sottolineare che nessuna interruzione del trattamento è stata causata da ISR.

Un'analisi dello studio di estensione in aperto HPTN 084, presentata all'International AIDS Conference 2024, ha confermato la sicurezza di CAB-LA anche durante la gravidanza, con tassi di outcome materni e neonatali comparabili a quelli attesi nella popolazione generale [6].

L'analisi di sicurezza ha incluso:

- 212 gravidanze con uso attivo di CAB-LA durante la gestazione
- 68 gravidanze con uso precedente di CAB-LA (interrotto prima della gravidanza)
- 45 gravidanze senza esposizione a CAB-LA.

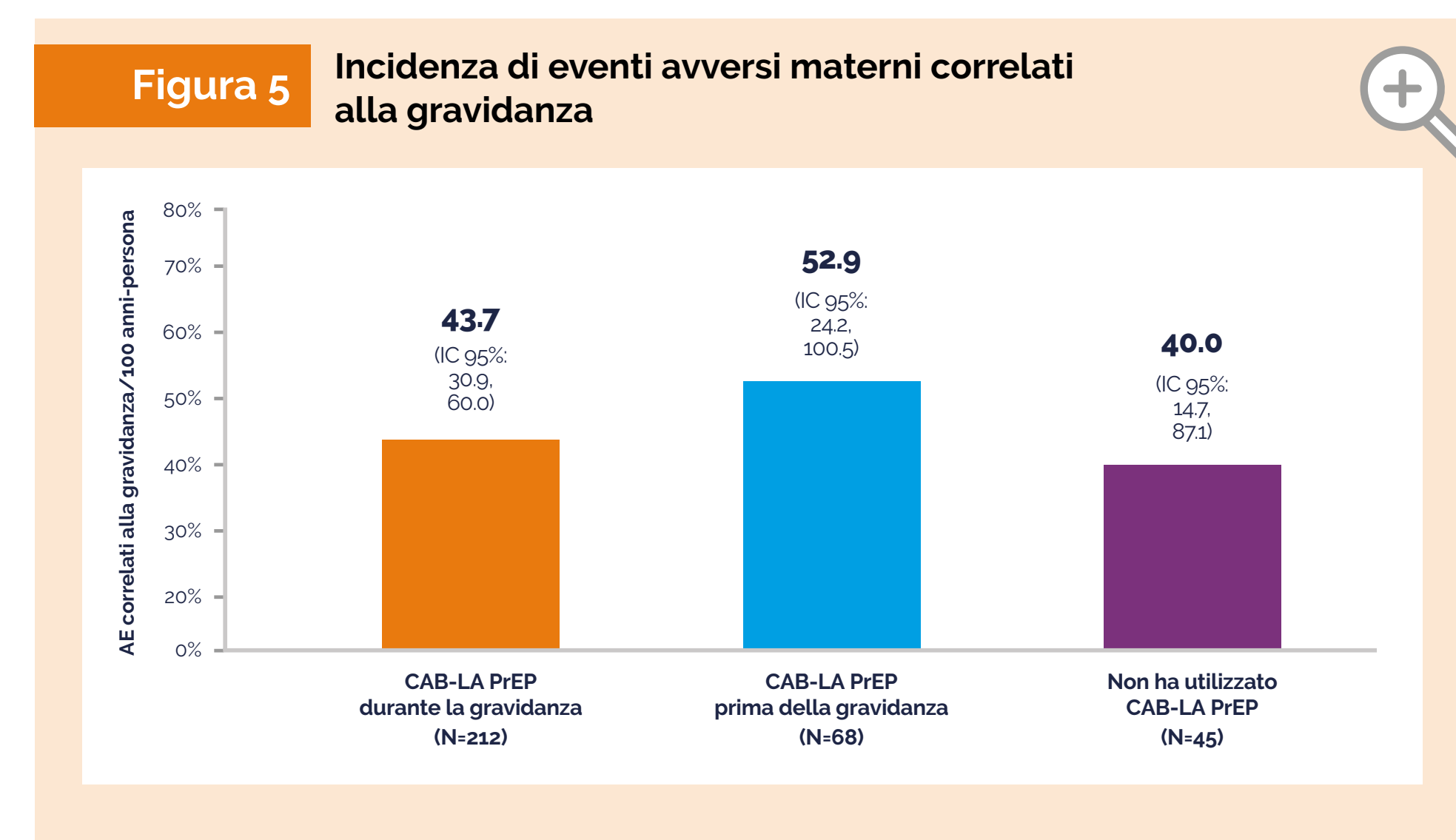
L'incidenza di eventi avversi materni correlati alla gravidanza è risultata simile nei tre gruppi e in linea con i tassi di fondo osservati in contesti analoghi. In particolare, l'incidenza per 100 anni-persona è stata:

- 43,7 con uso attivo di CAB-LA
- 52,9 con uso precedente di CAB-LA
- 40,0 senza uso di CAB-LA (**Fig. 5**).

Questi risultati rafforzano il profilo di sicurezza di CAB-LA anche in contesti di particolare vulnerabilità clinica, come la gravidanza.

Non sono stati osservati decessi materni né infezioni da HIV durante la gravidanza in nessuno dei gruppi esposti. È stata segnalata una singola anomalia congenita grave nel gruppo con uso attivo di CAB-LA. Complessivamente, la PrEP con CAB-LA è risultata ben tollerata in gravidanza, con outcome materni e neonatali coerenti tra i gruppi di esposizione [6].

Combinando i dati delle fasi in doppio cieco e in aperto degli studi HPTN 083 e HPTN 084, l'efficacia di CAB-LA rispetto alla PrEP orale è stata confermata: 25





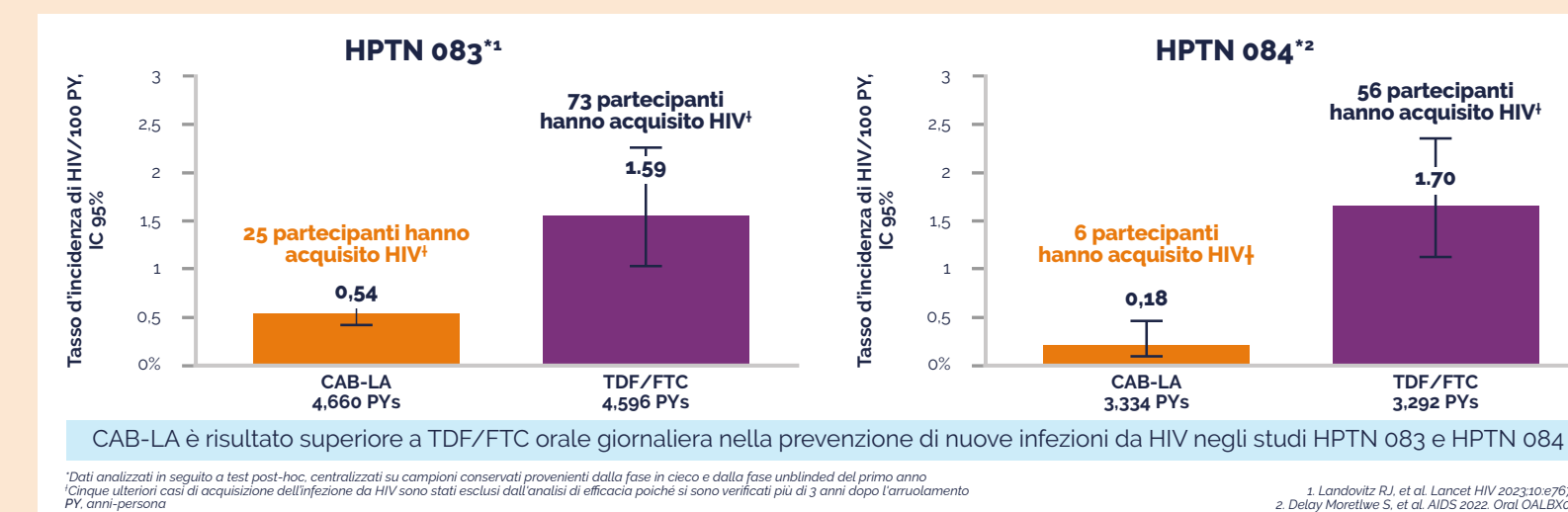
nuove infezioni da HIV nel gruppo CAB-LA vs 73 nuove infezioni nel gruppo TDF/FTC nello studio HPTN 083; 6 nuove infezioni nel gruppo CAB-LA vs 56 nuove infezioni nel gruppo TDF/FTC nello studio HPTN 084 (Fig. 6) [7,8]. Questi risultati rafforzano il profilo di superiorità clinica e sicurezza di CAB-LA, anche in popolazioni vulnerabili come le donne in gravidanza.

Nei trial clinici HPTN 083 e HPTN 084, il rispetto della corretta tempistica di somministrazione di CAB-LA ha prodotto risultati altamente favorevoli nella prevenzione dell'infezione da HIV. In particolare, nello studio HPTN 084 non si sono verificati nuovi casi di HIV tra le partecipanti che hanno mantenuto la regolarità delle iniezioni, mentre in HPTN 083 sono stati registrati solo 6 casi di infezione tra MSM e TGW trattati con CAB-LA. Questi risultati si traducono in una riduzione del rischio di acquisizione dell'HIV pari all'88% nelle donne cisgender e al 66% negli MSM e nelle TGW rispetto alla PrEP orale, confermando la superiorità di CAB-LA come strategia di prevenzione (Fig. 7) [3,5].

## La gestione clinica della PrEP con cabotegravir long-acting

La gestione della PrEP con CAB-LA necessita di esperienza e competenza, in particolare per le interazioni farmacologiche con farmaci anticonvulsivanti e antimicobatterici. È controindicato l'uso concomitante di CAB-LA con carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina o fenobarbital in quanto gli induttori metabolici possono ridurre significativamente la concentrazione plasmatica di cabotegravir. Rifampicina ha ridotto significativamente la concentrazione plasmatica di cabotegravir, con conseguente probabile perdita dell'effetto terapeutico. Non sono state stabilite raccomandazioni posologiche per la somministrazione concomitante di cabotegravir e rifampicina che è pertanto controindicata. Rifapentina può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di cabotegravir, e l'uso concomitante è quindi controindicato. Quando rifabutina viene somministrata prima o in concomitanza con la prima iniezione di cabotegravir, il regime posologico raccomandato per cabotegravir è di una iniezione da 600 mg seguita, 2 settimane dopo, da una seconda iniezione da 600 mg e, successivamente, di una iniezione mensile durante il trattamento con rifabutina.

**Figura 6** HPTN 083 e 084: nuovi casi di infezione da HIV (fasi in doppio cieco e unblinded)



**Figura 7** HPTN 083 e 084: efficacia superiore di CAB-LA vs TDF-FTC







era 35 anni (IQR: 29–44), il 26% era black ed il 38% di origine ispanica. La maggior parte (78%) dei partecipanti aveva assunto la PrEP orale nei 6 mesi precedenti. Durante i 12 mesi di follow-up, non si sono verificate nuove infezioni da HIV. La persistenza alla terapia è risultata elevata: 85% a 6 mesi e 73% a 12 mesi (Fig. 9) [13].

Anche i risultati di studi prospettici condotti in contesti real-world confermano l'elevata efficacia della PrEP con CAB-LA, con tassi di protezione compresi tra il 99,6% e il 100%, a dimostrazione della consistenza dei risultati anche nella pratica clinica. Tra questi, lo studio OPERA (Observational Pharmaco-Epidemiology Research

and Analysis) rappresenta un'importante evidenza di fase 4. Condotta negli Stati Uniti, OPERA utilizza dati prospettici estratti da cartelle cliniche elettroniche per confrontare l'efficacia di CAB-LA rispetto alla PrEP orale standard (Fig. 10).

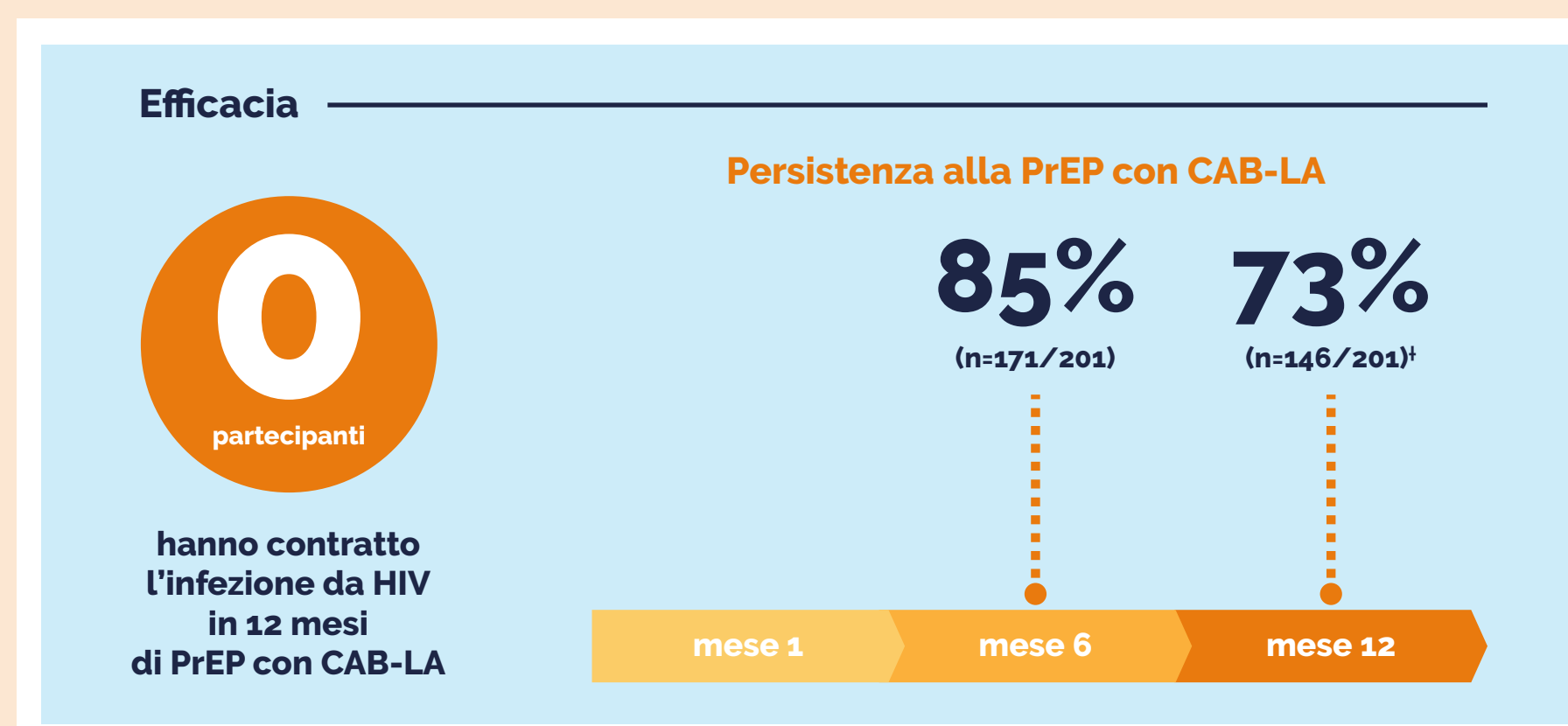
La coorte trattata con CAB-LA comprendeva 764 individui con un'età mediana di 32 anni, e mostrava una maggiore rappresentanza di donne e persone black rispetto ai 18.507 utenti della PrEP orale. La distribuzione geografica degli utenti CAB-LA era concentrata prevalentemente nel Nord-Est e nel Sud del paese. Durante il periodo osservazionale, circa un terzo dei partecipanti ha riportato ritardi o mancate somministrazioni delle iniezioni, e solo il 65% aveva effettuato un test HIV pre-trattamento. Nonostante queste criticità, l'efficacia di CAB-LA si è confermata elevatissima (99,7%). I due casi di sieroconversione osservati non sono stati attribuiti al farmaco, essendo associati a un'interruzione della terapia e all'assenza dello screening HIV, rispettivamente [16,17].

Evidenze di real-world della PrEP con CAB-LA

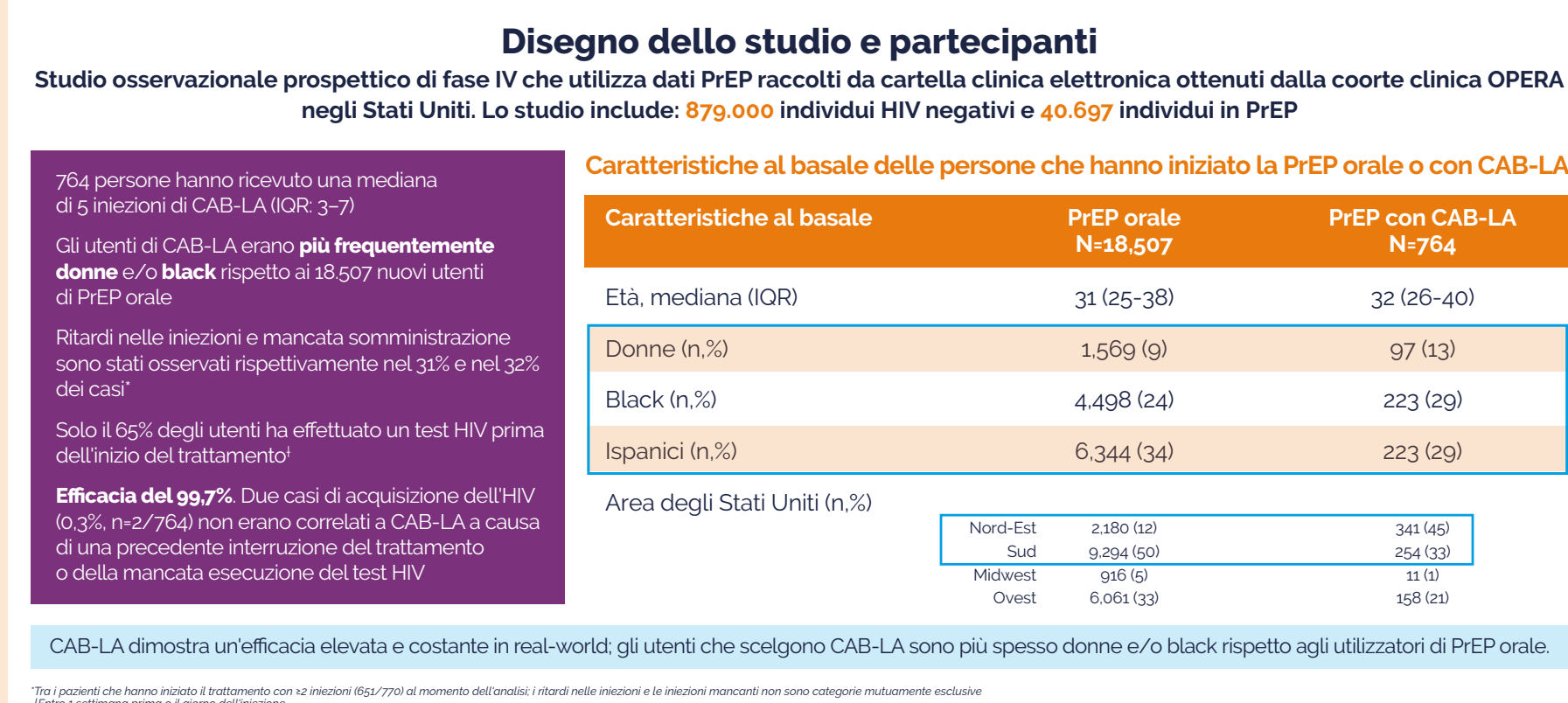


Antonella Castagna

**Figura 9** Studio PILLAR: nessuna nuova infezione da HIV in 12 mesi



**Figura 10** Efficacia elevata in real-world: i dati dello studio OPERA



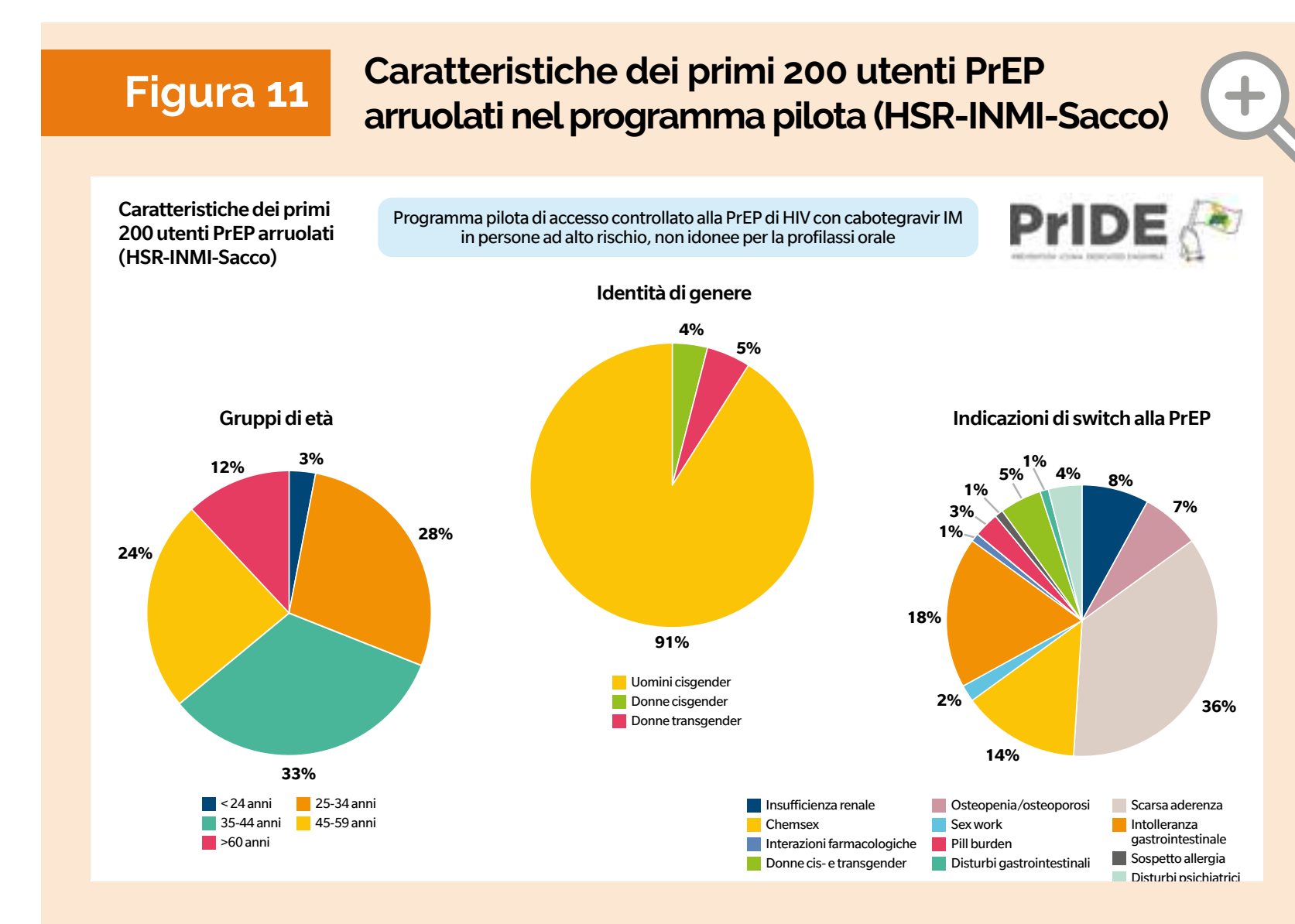


Un'analisi modellistica basata sui dati degli studi HPTN 083 e HPTN 084 ha stimato che l'implementazione su larga scala della PrEP con CAB-LA in paesi a basso e medio reddito ad alta incidenza di HIV, come il Sudafrica, potrebbe avere un impatto significativo in termini di salute pubblica. Nel periodo 2022–2041, l'uso di CAB-LA potrebbe prevenire fino a 1,6 milioni di nuove infezioni da HIV, ed evitare circa 280.000 decessi per AIDS. L'efficacia a livello di popolazione dipenderà tuttavia dalla sostenibilità economica e dall'accessibilità del farmaco nei contesti più vulnerabili [18].

## L'esperienza italiana con CAB-LA

Nel 2023, l'incidenza dell'HIV in Italia è stata pari a 4,0 nuove diagnosi per 100.000 residenti. La proporzione di donne con nuova diagnosi è rimasta stabile intorno al 21% tra il 2012 e il 2022, ma è aumentata al 24% nel 2023. La trasmissione sessuale rappresenta la modalità di infezione prevalente, responsabile dell'86,3% dei casi: gli MSM costituiscono il 38,6% delle segnalazioni, seguiti dagli uomini eterosessuali (26,6%) e dalle donne eterosessuali (21,1%). La fascia d'età 30–39 anni è la più colpita (27,8%), sia tra i maschi (28,1%) che tra le femmine (26,8%). La proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi è aumentata al 36,9% nel 2023 [19].

Nel 2023, l'EMA ha autorizzato l'immissione in commercio di CAB-LA per la PrEP, classificato da AIFA come farmaco di classe C(nn) nel marzo 2024. Nelle more dell'approvazione della rimborsabilità da parte della nostra agenzia regolatoria, alcuni centri si sono adoperati per acquistare cabotegravir ed iniziarne la somministrazione in un programma pilota. In tal senso, al mese di gennaio 2025, sono stati somministrati nei centri Istituto Spallanzani di Roma, Ospedale Sacco e Istituto San Raffaele di Milano, circa 200 fiale di CAB-LA ad altrettanti utilizzatori PrEP. La maggior parte dei partecipanti è costituita da uomini cisgender (91%), mentre donne cisgender e transgender sono solo il 9%. Le fasce d'età più rappresentate sono quelle comprese tra i 25-34 anni (36%) e tra i 35-44 anni (33%), solo il 3% ha più di 60 anni. Le principali motivazioni per il passaggio alla PrEP iniettabile includono scarsa aderenza alla PrEP orale, disturbi gastrointestinali, chemsex, interazioni farmacologiche, osteopenia/osteoporosi, disturbi psichiatrici, intolleranza gastrointestinale, sospetta allergia, eccessivo carico farmacologico (Fig. 11).





I dati preliminari del programma pilota italiano sulla PrEP con CAB-LA indicano un'elevata accettabilità e soddisfazione da parte degli utenti. Tuttavia, emerge una sottorappresentazione di gruppi prioritari, in particolare donne cisgender e donne transgender. Questi risultati suggeriscono che CAB-LA rappresenta un'opzione efficace e ben tollerata per la prevenzione dell'HIV, soprattutto in popolazioni caratterizzate da bisogni clinici complessi. Allo stesso tempo, evidenziano la necessità di strategie mirate per garantire un accesso equo ed inclusivo alla PrEP long-acting [20].

## Bibliografia

1. FDA. FDA Approves First Injectable Treatment for HIV Pre-Exposure Prevention. Accessed July 2024, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-injectable-treatment-hiv-pre-exposure-prevention>
2. EMA. Apretude - cabotegravir. Accessed July 2024, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apretude>
3. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med.* 2021;385(7):595-608.
4. Clement ME et al. AIDS 2024. Poster TUPEC184.
5. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet.* 2022;399(10337):1779-1789.
6. Delany-Moretlwe S, et al. AIDS 2024. Oral presentation SY2503.
7. Landovitz RJ, Hanscom BS, Clement ME, et al. Efficacy and safety of long-acting cabotegravir compared with daily oral tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine to prevent HIV infection in cisgender men and transgender women who have sex with men 1 year after study unblinding: a secondary analysis of the phase 2b and 3 HPTN 083 randomised controlled trial. *Lancet HIV.* 2023;10(12):e767-e778.
8. Delany-Moretlwe S, et al. AIDS 2022. Abstract OALBX0108.
9. Apretude EU SmPC, Sep 2023.
10. Landovitz RJ, Delany-Moretlwe S, Fogel JM, et al. Features of HIV Infection in the Context of Long-Acting Cabotegravir Preexposure Prophylaxis. *N Engl J Med.* 2024;391(13):1253-1256.
11. Marzinke MA, Fogel JM, Wang Z, et al. Extended Analysis of HIV Infection in Cisgender Men and Transgender Women Who Have Sex with Men Receiving Injectable Cabotegravir for HIV Prevention: HPTN 083. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;67(4):e0005323.
12. Kanya MR, Balzer LB, Ayieko J, et al. Dynamic choice HIV prevention with cabotegravir long-acting injectable in rural Uganda and Kenya: a randomised trial extension. *Lancet HIV.* 2024;11(11):e736-e745.
13. Khan T, et al. CROI 2025. Oral 196.
14. Grinsztejn B, et al. CROI 2025. Oral 192.
15. Gallardo-Cartagena J, et al. HIVR4P 2024. SAT25.
16. Mills A, et al. CROI 2024. Poster 1109.
17. Mills AM, et al. IDWeek 2024, Oral 508
18. Jamieson L, Johnson LF, Nichols BE, et al. Relative cost-effectiveness of long-acting injectable cabotegravir versus oral pre-exposure prophylaxis in South Africa based on the HPTN 083 and HPTN 084 trials: a modelled economic evaluation and threshold analysis. *Lancet HIV.* 2022;9(12):e857-e867.
19. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2023. Notiziario redatto dal Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), volume 37, n. 11 - novembre 2024.
20. Mazzotta V et al., Real-world implementation of long-acting PrEP with injectable cabotegravir: preliminary data from an Italian cohort, ICAR 2025, DOI: 10.1136/sex-trans-ICAR-2025.11



## Conclusioni

La PrEP è un elemento essenziale di tutela della salute pubblica e rappresenta uno degli strumenti più efficaci nella prevenzione dell'infezione da HIV, con un impatto significativo sulla riduzione dell'incidenza a livello di popolazione. Un'analisi modellistica condotta nel Regno Unito ha stimato che, in assenza dell'introduzione della PrEP, il numero di nuove infezioni da HIV tra MSM sarebbe stato 2,16 volte superiore rispetto a quanto osservato nel periodo 2012–2022 (intervallo di incertezza al 90%: 1,06–3,75) [1].

La PrEP con CAB-LA potrebbe potenzialmente cambiare in modo sostanziale la prevenzione dell'HIV, ma affinché la sua implementazione sia finanziariamente sostenibile nei paesi a basso e medio reddito con un'alta incidenza di HIV, CAB-LA dovrebbe avere un prezzo ragionevole (3). Pertanto, per garantire l'accessibilità e la sostenibilità di CAB-LA, è necessario un posizionamento economico competitivo rispetto alle formulazioni orali generiche.

Il programma pilota per la somministrazione di CAB-LA rappresenta un punto di svolta, aprendo la strada a nuove opportunità e sfide nel campo della prevenzione dell'HIV. Da un lato, l'introduzione della PrEP iniettabile segna l'inizio di un'era caratterizzata dalla possibilità di scegliere tra diverse opzioni preventive, consentendo alle persone di passare a soluzioni più adatte alle proprie esigenze senza interrompere la protezione. Dall'altro, la modalità di somministrazione intramuscolare comporta sfide organizzative che richiedono un'attenta pianificazione, oltre a sollevare la necessità di ripensare i modelli di erogazione, favorendo un approccio meno medicalizzato e più integrato con il territorio. In questo contesto, i centri community-based assumono un ruolo sempre più centrale. Una rete capillare e multidisciplinare è inoltre essenziale per raggiungere efficacemente le popolazioni più vulnerabili e difficili da intercettare, quali le donne, le persone transgender, i giovani, gli individui con un basso livello di istruzione e le persone senza fissa dimora.

**Quali interventi  
per un  
accesso  
più capillare  
alla PrEP**



Andrea Gori



## Bibliografia

---

1. Cambiano V, Miners A, Lampe FC, et al. The effect of combination prevention strategies on HIV incidence among gay and bisexual men who have sex with men in the UK: a model-based analysis. *Lancet HIV*. 2023;10(11):e713-e722.
2. Jamieson L, Johnson LF, Nichols BE, et al. Relative cost-effectiveness of long-acting injectable cabotegravir versus oral pre-exposure prophylaxis in South Africa based on the HPTN 083 and HPTN 084 trials: a modelled economic evaluation and threshold analysis. *Lancet HIV*. 2022;9(12):e857-e867.
3. Neilan AM, Landovitz RJ, Le MH, et al. Cost-Effectiveness of Long-Acting Injectable HIV Preexposure Prophylaxis in the United States: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med*. 2022;175(4):479-489.

**APRETUDE compresse è indicato** in associazione con pratiche sessuali sicure, per la profilassi pre-esposizione (*pre-exposure prophylaxis-PrEP*) a breve termine, 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. Aprelude compresse può essere usato per:

- la fase di induzione orale per determinare la tollerabilità di Aprelude prima della somministrazione della formulazione iniettabile, a lunga durata d'azione, di cabotegravir
- per la PrEP orale per coloro che non possono presentarsi alla visita pianificata per l'iniezione di cabotegravir.

**Classe di rimborsabilità:** Cnn.

**Prezzo al pubblico:** € 1.330,49.

**Regime di dispensazione:** medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL).

**APRETUDE iniettabile 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.

**Classe di rimborsabilità:** Cnn.

**Prezzo al pubblico:** € 2.652,25.

**Regime di dispensazione:** medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL).

**PER LE INDICAZIONI TERAPEUTICHE SOPRA EVIDENZIATE, IL MEDICINALE NON È DISPENSABILE A CARICO DEL SSN.**

#### Bibliografia

1. Durham SH, et al. Ann Pharmacother. 2023 Mar;57(3):306-316.

▼ APRETUDE è un medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

ViiV Healthcare Srl, Viale dell'Agricoltura 7, 37135 Verona - Italy  
©2025 ViiV Healthcare group of companies. All rights reserved.  
Trademarks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.  
Codice deposito aziendale: PM-IT-CBT-JRNA-250002.  
Depositato presso AIFA in data 22/09/2025.

CONSULTA I RIASSUNTI DELLE  
CARATTERISTICHE DEI  
PRODOTTI USANDO IL QR-CODE



# SII PROTAGONISTA NELLA PREVENZIONE DELL' HIV

CON LA PRIMA OPZIONE  
PrEP LONG ACTING<sup>1</sup>

**Aprelude**  
cabotegravir 200 mg/mL  
sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
per la PrEP profilassi pre-esposizione



Con la sponsorizzazione non condizionante di



Supplemento n° 1 alla rivista **ReadFiles** n°3 settembre 2025. Anno 26  
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 7 febbraio 2006.

**Effetti srl** - Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano - [www.readfiles.it](http://www.readfiles.it) - [readfiles@effetti.it](mailto:readfiles@effetti.it)  
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

Direttore Responsabile: **F. Tacconi**  
Coordinamento Scientifico: **A. Lazzarin**  
Coordinamento Redazionale: **L. Annovazzi, M. Luciani**  
Direzione grafica: **Effetti srl**  
Impaginazione: **R. Fiocchi**  
Segreteria di Redazione: **A. Nespolon, E. Valli**

© **Effetti srl 2025** Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

**1** Introduzione

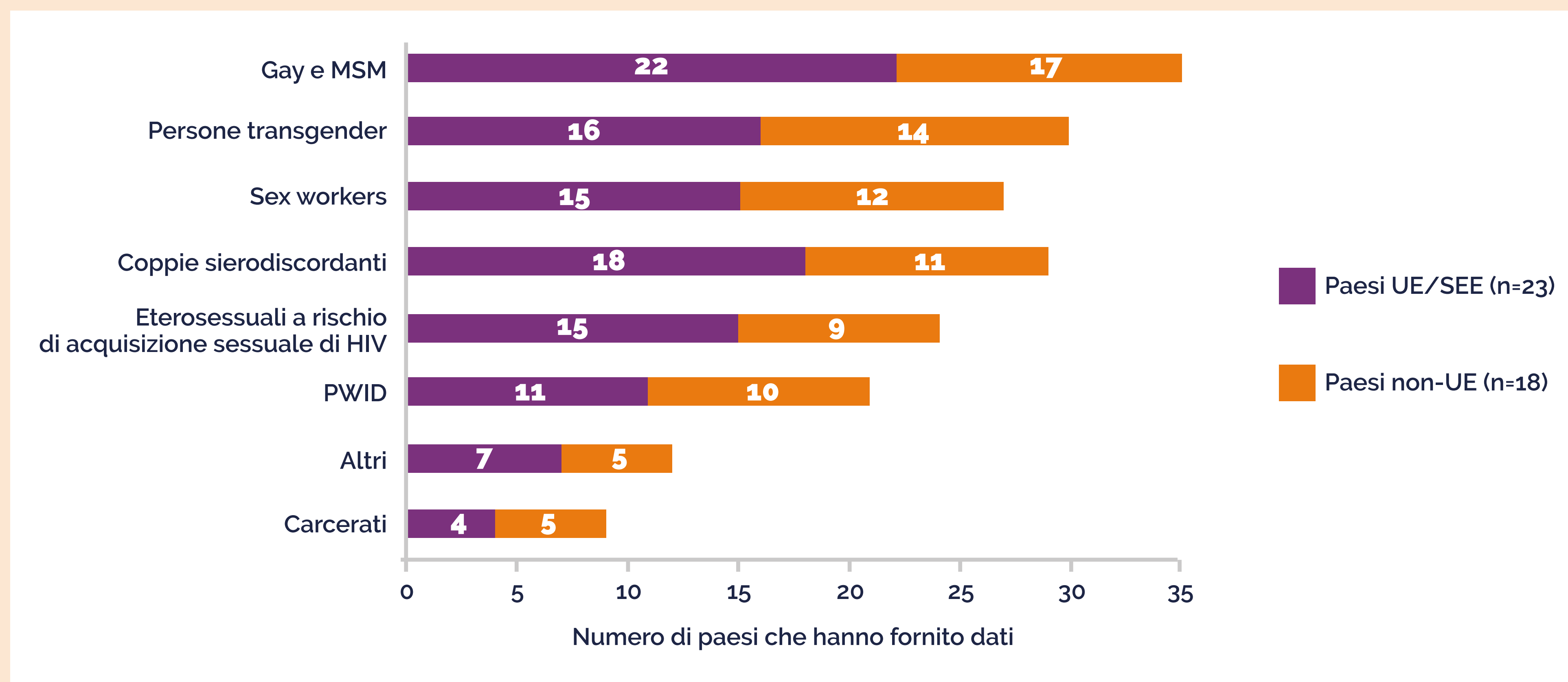
**2** The unmet need  
of PrEP HIV

**3** La PrEP long-acting con  
cabotegravir intramuscolare

**4** Conclusioni

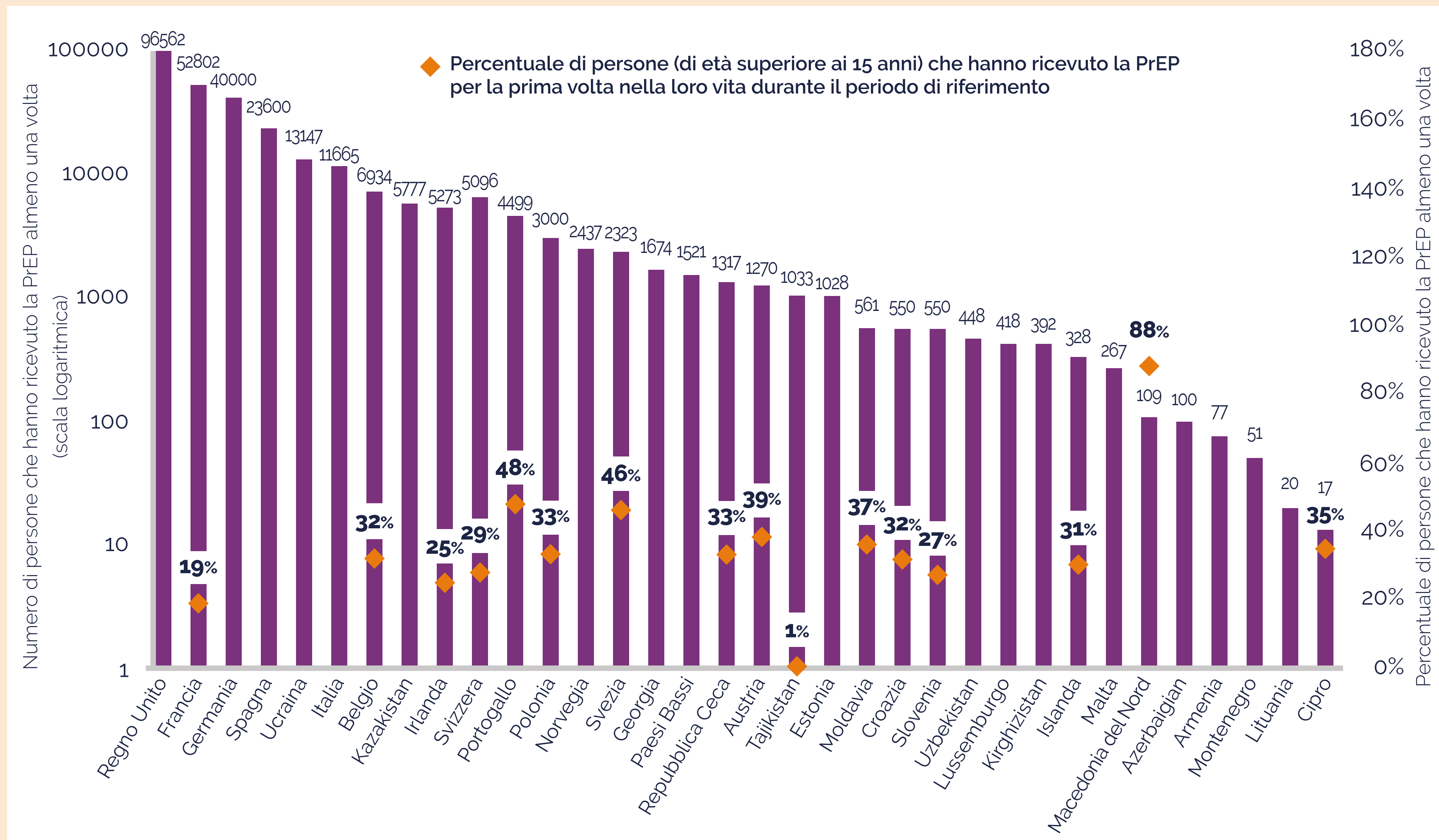
**Figura 1**

**Popolazioni idonee alla PrEP secondo le linee guida nazionali, Europa e Asia centrale, fine 2023 (n=41)**



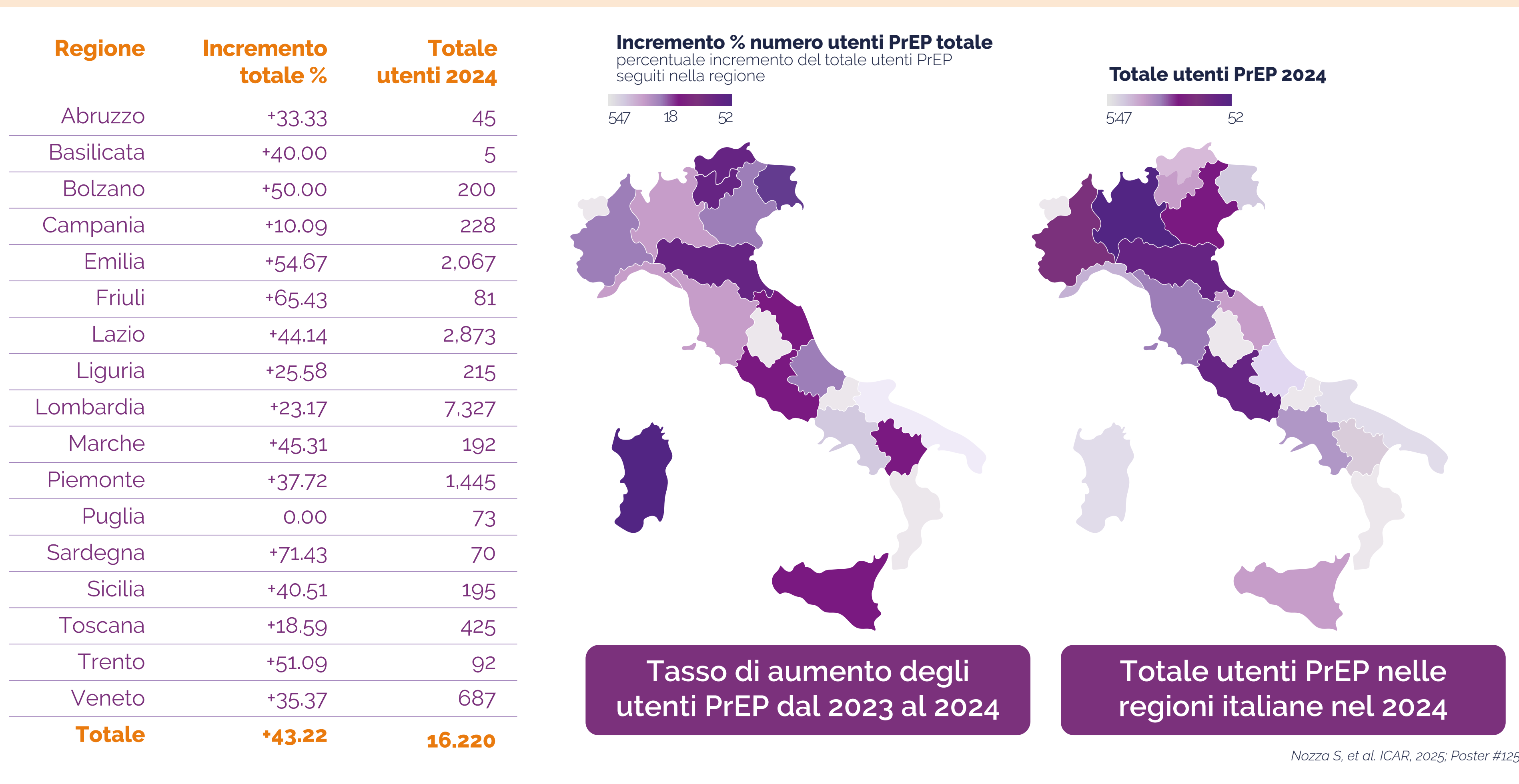
# Figura 2

## Persone (età >15 anni) che hanno ricevuto la PrEP almeno una volta nel 2023 in Europa e Asia centrale



# Figura 3

## Incremento degli utilizzatori PrEP in Italia tra il 2023 ed il 2024

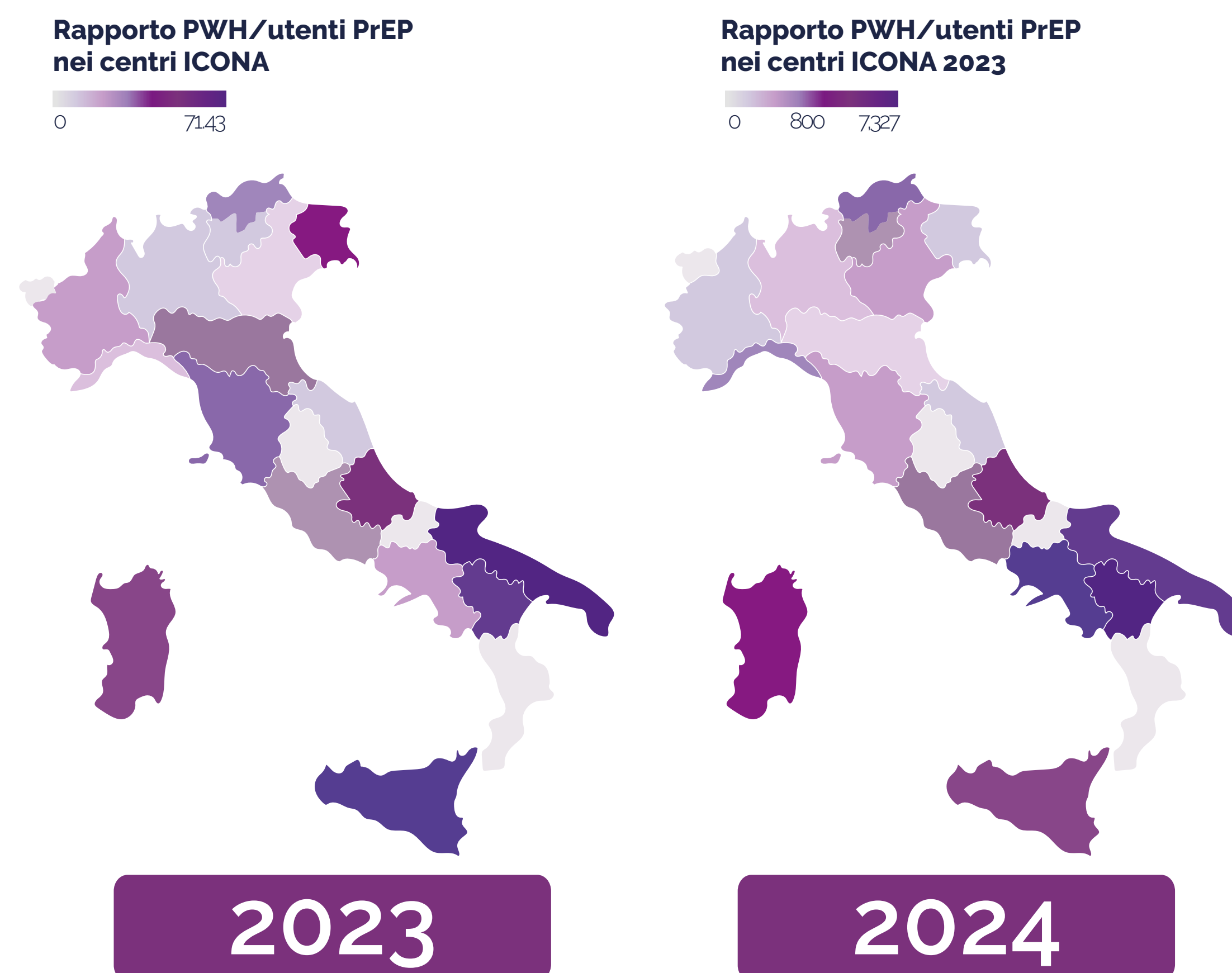


# Figura 4

## Rapporto PWH/utilizzatori PrEP nei centri ICONA



Regione	PWH23/ PrEPUs23	PWH23/ PrEPUs23
Abruzzo	25.00	18.44
Basilicata	50.00	30.00
Bolzano	NA	3.50
Campania	16.18	19.16
Emilia	10.47	2.95
Friuli	19.64	0.98
Lazio	9.32	4.20
Liguria	8.44	6.05
Lombardia	6.84	2.97
Marche	5.47	2.72
Piemonte	6.86	0.00
Puglia	52.00	24.66
Sardegna	21.35	10.00
Sicilia	39.97	14.03
Toscana	13.84	7.73
Trento	13.68	7.01
Veneto	7.77	3.97



Nozza S, et al. ICAR, 2025; Poster #125

# Tabella 1

## Coorte PRIDE: caratteristiche degli utenti PrEP in Italia

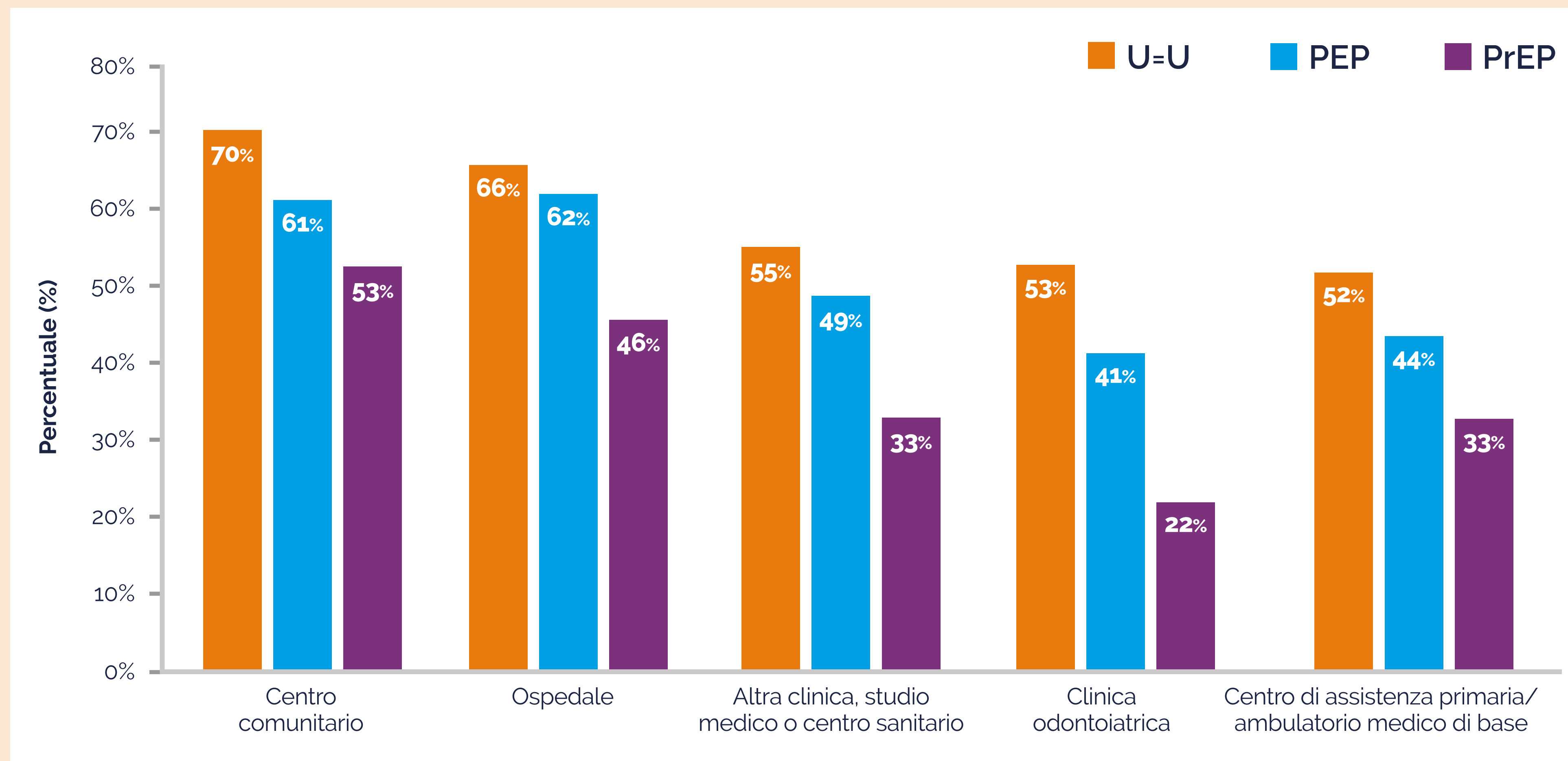


Caratteristiche	N = 2,468
<b>Sesso assegnato alla nascita</b>	
Uomo	2,433 (98.6%)
<b>Donna</b>	<b>35 (1.4%)</b>
<b>Età</b>	<b>38.0 [32.0, 46.0]</b>
<b>Gruppo di età</b>	
<b>18-24</b>	<b>91 (3.7%)</b>
25-39	1,285 (52.1%)
40-64	1,056 (42.8%)
65+	36 (1.5%)
<b>Paese di nascita</b>	
Italia	2,115 (85.7%)
<b>Eestero</b>	<b>353 (14.3%)</b>
Istruzione	
<b>Media o inferiore</b>	<b>100 (4.1%)</b>
Superiore	746 (30.2%)
Universitaria	1,591 (64.5%)
Sconosciuta	31 (1.3%)
<b>Occupazione</b>	
Occupato	2,250 (91.2%)
<b>Studente</b>	<b>145 (5.9%)</b>
Pensionato	29 (1.2%)
Sconosciuta	44 (1.8%)

Caratteristiche	N = 2,468
<b>Sex-worker</b>	
No	2,042 (82.7%)
<b>Si</b>	<b>42 (1.7%)</b>
Sconosciuto	384 (15.6%)
<b>Identità di genere</b>	
Cisgender	2,355 (95.4%)
<b>Transgender</b>	<b>55 (2.2%)</b>
<b>Non binaria</b>	<b>25 (1.0%)</b>
Sconosciuta	33 (1.3%)
Orientamento sessuale	
<b>Eterosessuale</b>	<b>44 (1.8%)</b>
GBMSM	2,383 (96.6%)
Donna bisessuale	14 (0.6%)
Sconosciuta	27 (1.1%)
<b>Stato relazionale</b>	
Single	1,497 (60.7%)
Esclusivo	92 (3.7%)
<b>Non esclusivo</b>	<b>810 (32.8%)</b>
Sconosciuto	69 (2.8%)
<b>Area geografica del sito di registrazione</b>	
Nord	1,559 (63.2%)
Centro	898 (36.4%)
<b>Sud e Isole</b>	<b>11 (0.4%)</b>

**Figura 5**

**Intervistati con conoscenze corrette sulla prevenzione e la trasmissione dell'HIV per tipo di struttura sanitaria (%)**



## Tabella 2

### Fattori predittori di scelta a favore di un setting community-based

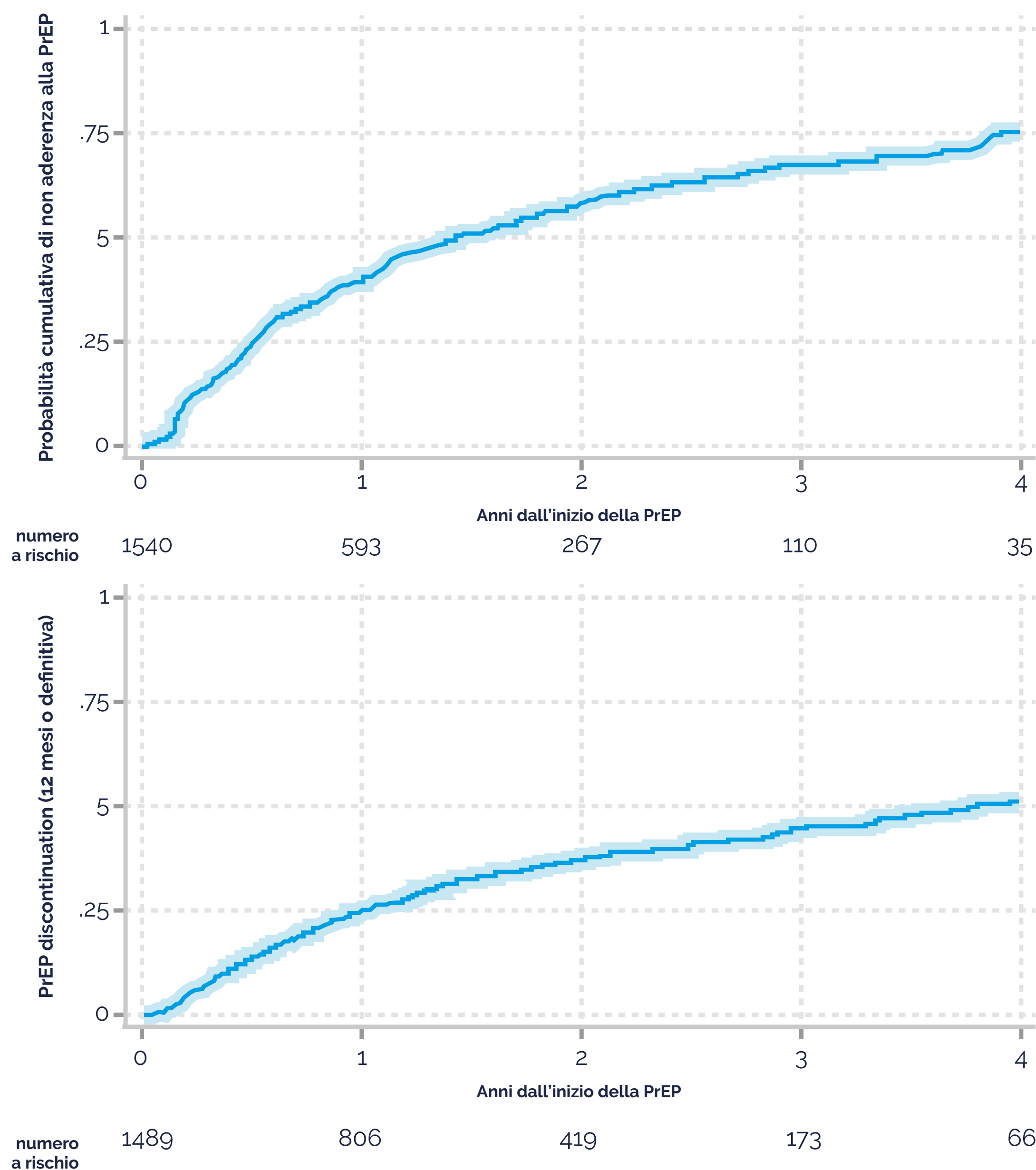


Sono stati inclusi 2.468 utenti PrEP (PrUs) arruolati nella coorte PrIDE dal 24 settembre al 25 marzo, 1.738 (70%) seguiti in centri ospedalieri e 730 (30%) in centri comunitari. È stata eseguita un'analisi di regressione logistica multivariabile per identificare i fattori predittivi della scelta di un centro comunitario.

Caratteristiche	Gruppo di riferimento	aOR	IC95%	P-value
<b>Gruppo di età 40-64 anni</b>	Gruppo di età 25-39 anni	1.43	1.13, 1.79	0.002
<b>Nazione di nascita all'estero</b>	Italia	1.78	1.30, 2.43	<0.001
<b>Istruzione universitaria</b>	Scuola media o inferiore	2.13	1.15, 4.16	0.021
<b>Studente</b>	Occupato	0.47	0.25, 0.84	0.013
<b>Identità di genere non binaria</b>	Cisgender	3.02	1.16, 7.70	0.021
<b>Orientamento sessuale GBMSM</b>	Eterosessuale	9.23	1.79, 75.0	0.017

# Figura 6

## Studio ItaPrEP: probabilità cumulative di scarsa aderenza e discontinuation (curve Kaplan-Meier)



PROBABILITÀ CUMULATIVA DI SCARSA ADERENZA			
		95% IC	
1 anno	40.2%	37.5%	43.0%
2 anni	57.9%	54.8%	61.0%
3 anni	67.4%	63.9%	70.9%
4 anni	75.4%	70.9%	79.6%

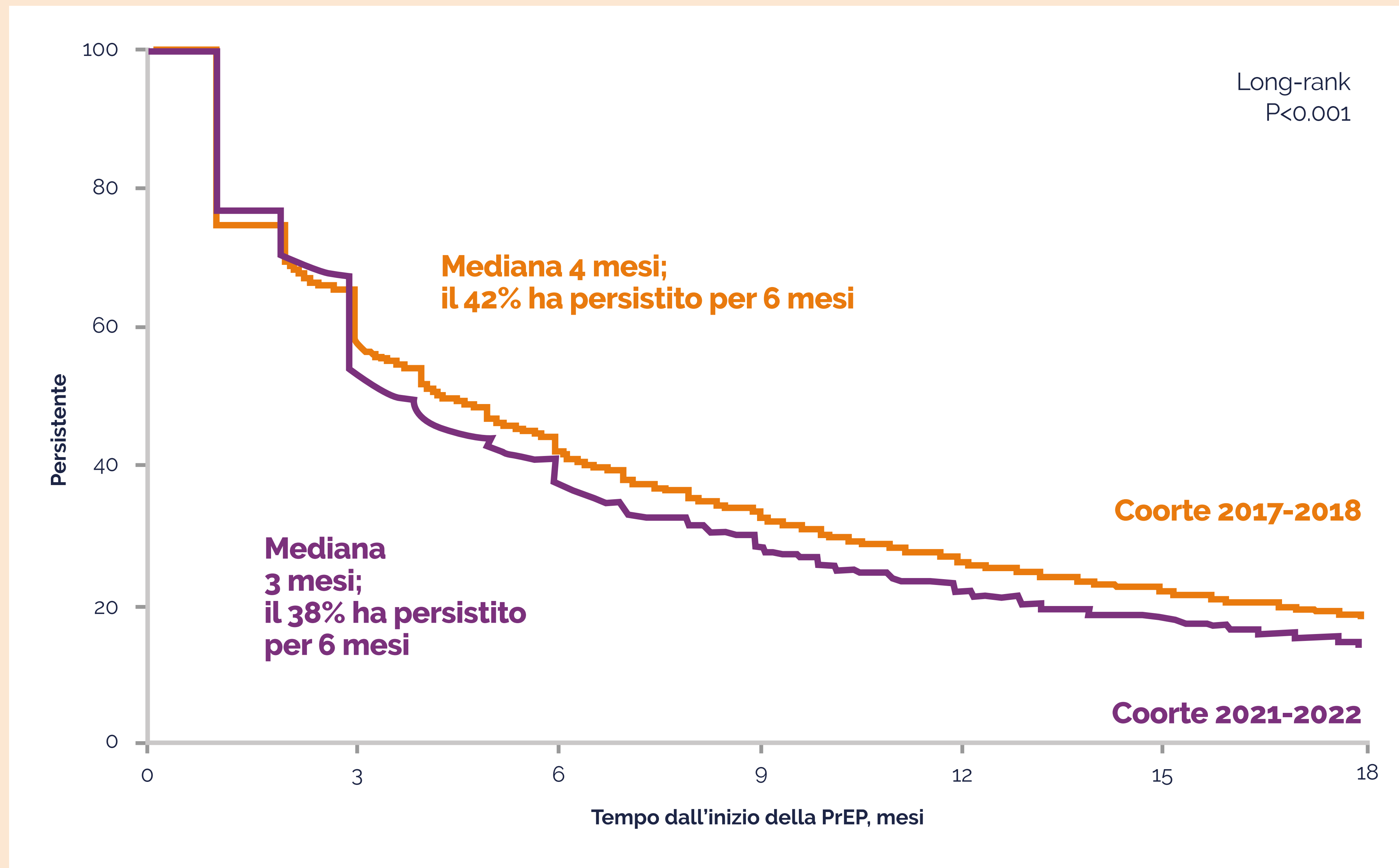
### Coorte ItaPrEP (n=2,235)

PROBABILITÀ CUMULATIVA DI DISCONTINUATION			
		95% IC	
1 anno	24.8%	22.5%	27.2%
2 anni	37.1%	34.3%	40.1%
3 anni	44.3%	40.9%	47.9%
4 anni	50.5%	46.0%	55.2%

Mazzotta V, et al. 5thHIVR4P 2024; Lima, Peru. AbstrOA1006; Mazzotta V, et al. manuscript under review

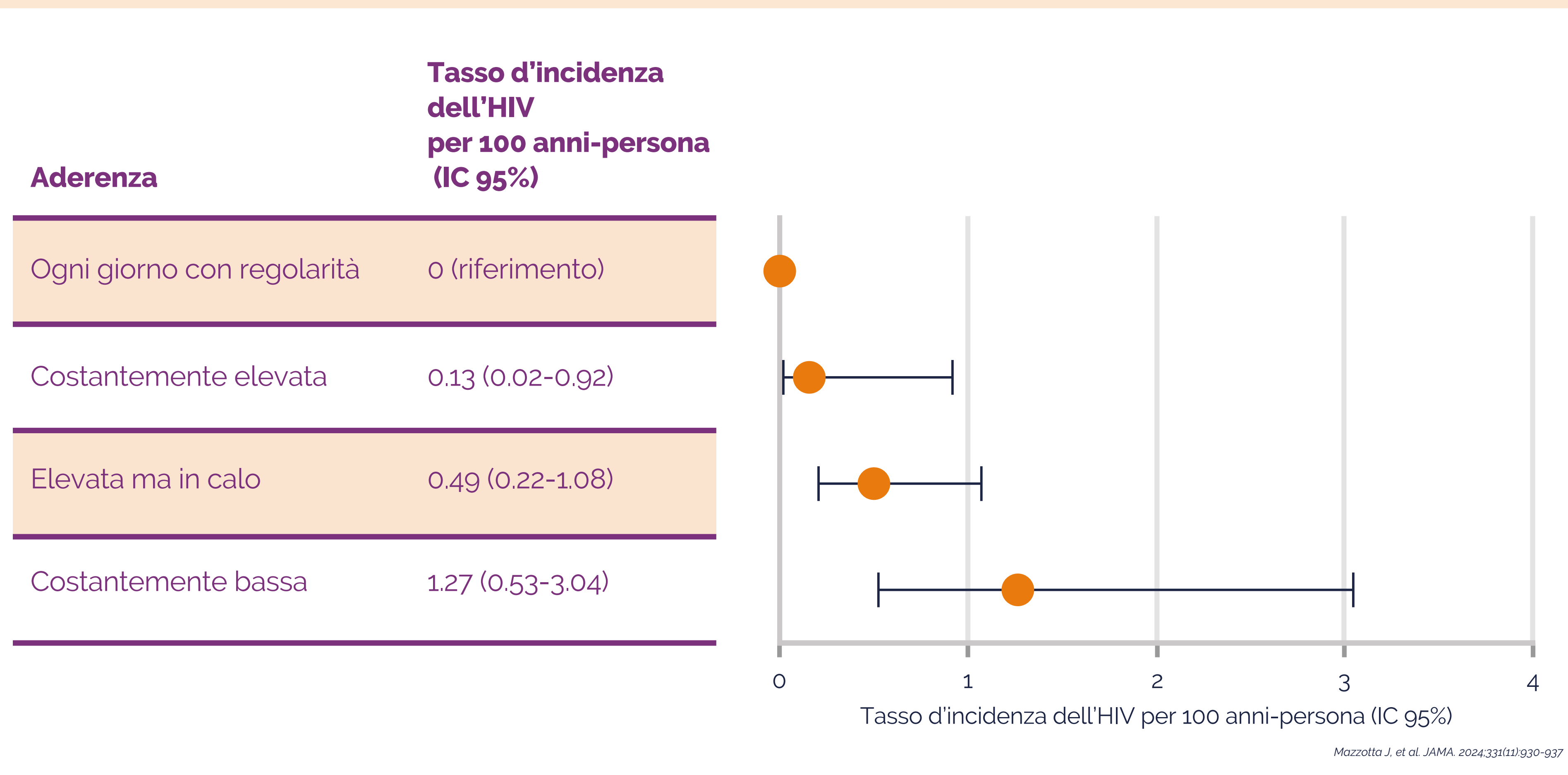
**Figura 7**

**Persistenza alla PrEP orale per coorte**



## Figura 8

### Tassi di incidenza dell'HIV tra le donne cisgender in base al percorso di aderenza terapeutica



# Tabella 1

## HPTN 083: caratteristiche demografiche al basale



	Totale (N=4,566)	CAB-LA (n=2,282)	TDF/FTC (n=2,284)
<b>Genere, identità, n (%)</b>			
MSM	3,992 (87.4)	2,013 (88.2)	1,979 (86.6)
TGW	570 (12.5)	266 (11.7)	304 (13.3)
<b>Età media, anni (IQR)</b>	<b>26 (22-32)</b>	<b>26 (22-32)</b>	<b>26 (22-32)</b>
<b>Razza, n (%)</b>			
Stati Uniti			
Black/Afroamericani*	845 (49.8)	411 (48.4)	434 (51.1)
Non-black	851 (50.1)	437 (51.5)	414 (48.8)
America Latina			
Black/misto*	392 (20.0)	198 (20.2)	194 (19.7)
Nativi	862 (43.9)	435 (44.4)	427 (43.4)
Bianchi/asiatici/altro	710 (36.2)	347 (35.4)	363 (36.9)
Asia			
Asiatici	749 (99.6)	374 (99.7)	375 (99.5)
Altro	3 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.5)
Africa			
Black	119 (78.3)	62 (79.5)	57 (77.0)
Altro	5 (3.3)	2 (2.6)	3 (4.1)
<b>Etnia, n (%)</b>			
US: latina	303 (17.8)	149 (17.6)	154 (18.1)
America Latina: latina	1,806 (92.0)	894 (91.2)	912 (92.7)

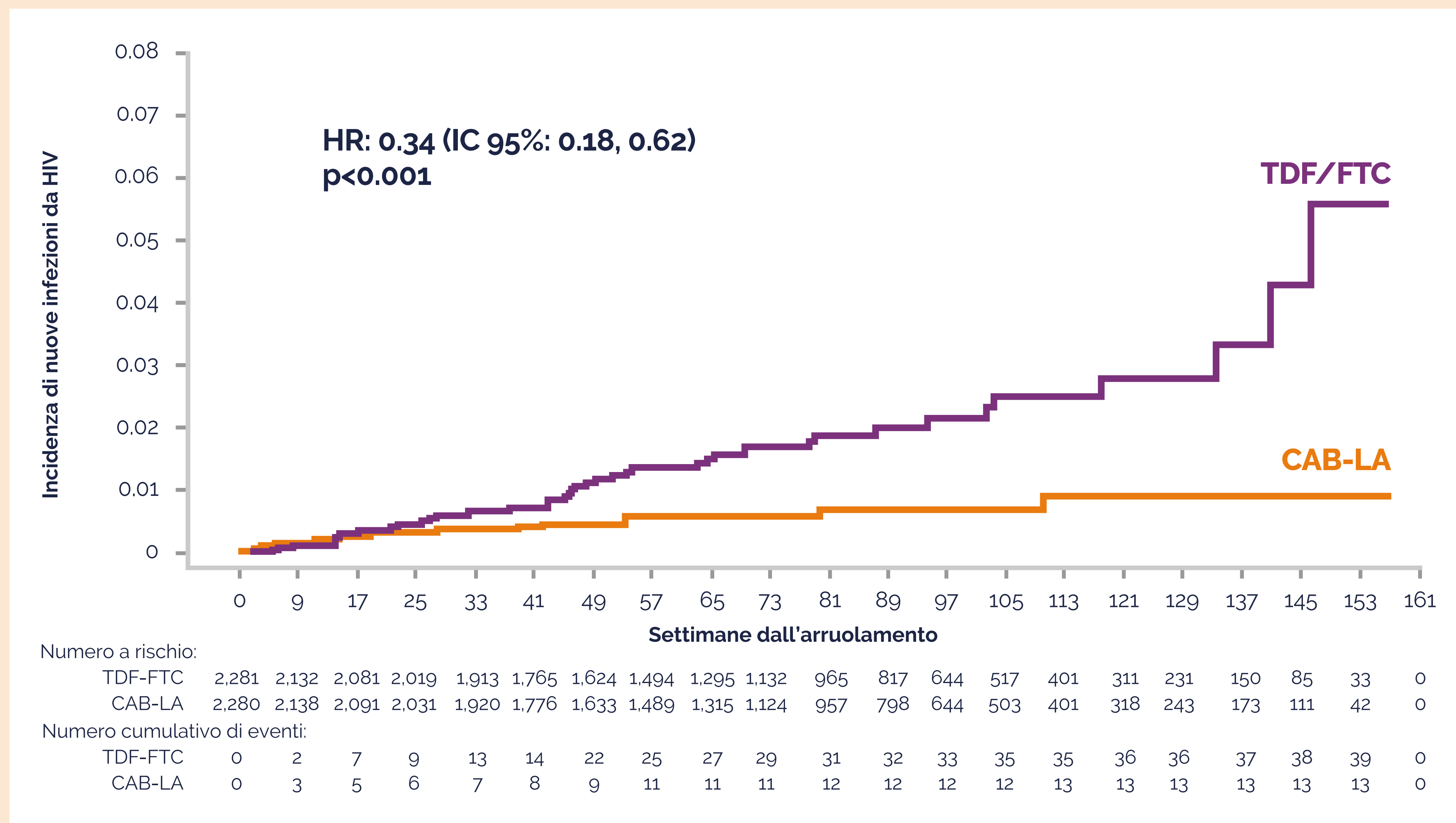
Lo studio ha reclutato una percentuale significativa di TGW, afroamericani e individui di età <30 anni, rappresentativi delle persone con diagnosi recente di HIV<sup>1,2</sup>.

\*Questo studio ha posto particolare attenzione al reclutamento di partecipanti di età <30 anni, TGW e MSM di razza black (solo siti statunitensi)  
IQR, range interquartile

1. Landovitz RJ, et al. N Engl J Med 2021;385:695-608  
2. HPTN 083 protocol V6.0, May 2023

**Figura 1**

**Efficacia di CAB-LA nello studio HPTN 083:  
incidenza di nuove infezioni da HIV**



## Tabella 2

### HPTN 083: riepilogo generale degli eventi avversi (AE)



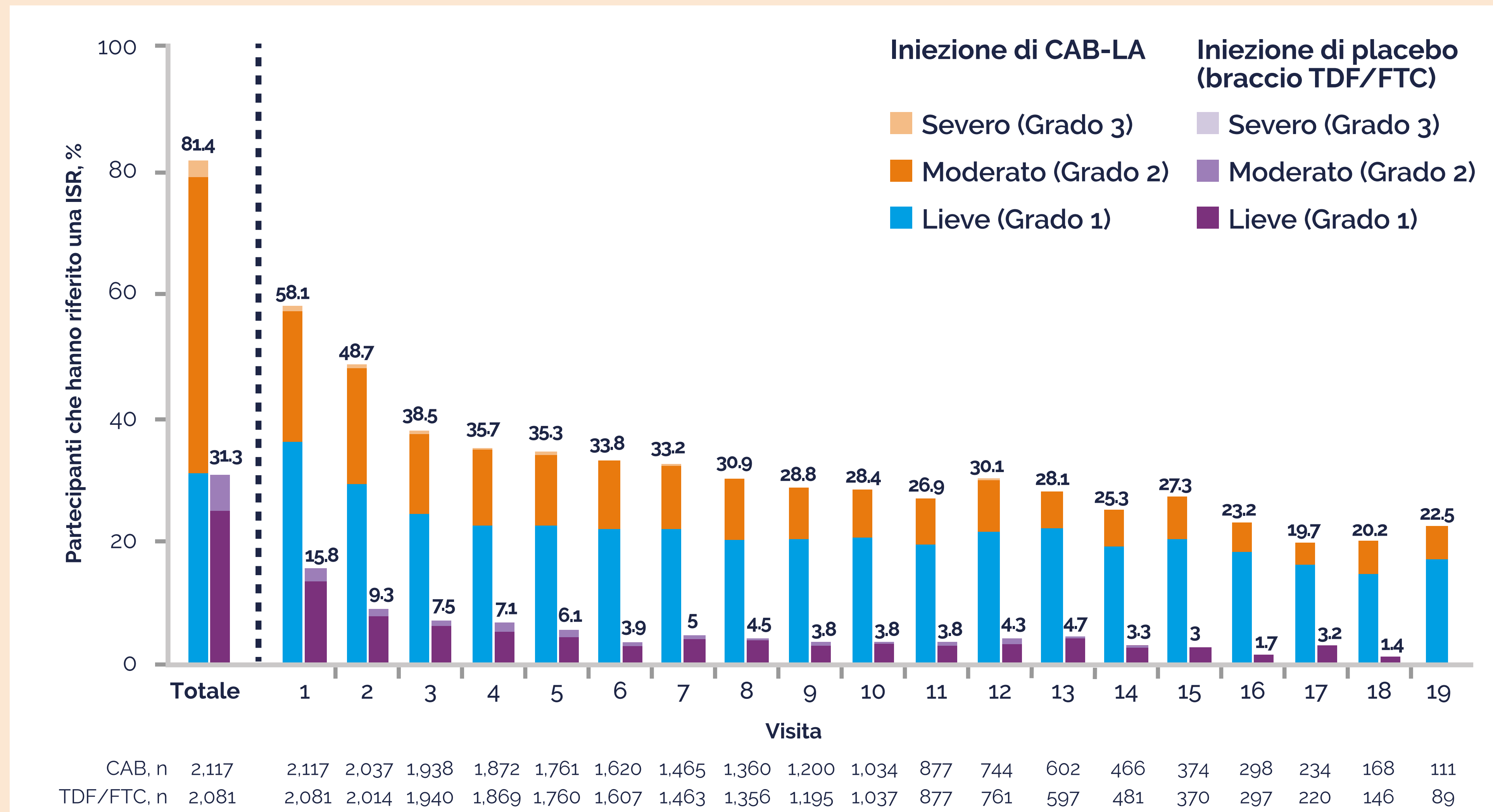
AE, n (%) <sup>*</sup>	Totale (N=4,566)	CAB-LA (n=2,282)	TDF/FTC (n=2,282)
AE di qualsiasi grado $\geq 2$	4,222 (93)	2,106 (92)	2,116 (93)
AE di qualsiasi grado $\geq 3$	1,494 (33)	727 (32)	767 (34)
Qualsiasi SAE	241 (5)	120 (5)	121 (5)
<b>AE di interesse particolare</b>			
Convulsioni	7 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
Sospensione del farmaco per epatotossicità	95 (2)	47 (2)	48 (2)
<b>Morte<sup>†</sup></b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>7</b>

CAB-LA è stato ben tollerato e il profilo di sicurezza è risultato simile nei due bracci di studio

<sup>\*</sup>Per i partecipanti che hanno segnalato più AE con lo stesso termine, è stato conteggiato un solo evento  
<sup>†</sup>Un decesso per cause cardiovascolari nel braccio TDF/FTC è stato considerato correlato ai prodotti dello studio  
SAE, evento avverso grave

# Figura 2

## HPTN 083: reazioni al sito di iniezione



Le ISR erano per lo più lievi o moderate e sono state segnalate con minore frequenza nel corso del tempo. Le interruzioni dovute a ISR sono state rare (50/2,117, 2,4%)

ISR, reazioni al sito di iniezione

Landovitz RJ, et al. N Engl J Med 2021;385:595-608 (and suppl. appendix)

## Figura 3

### HPTN 083: scelta della PrEP al momento del passaggio alla fase OLE

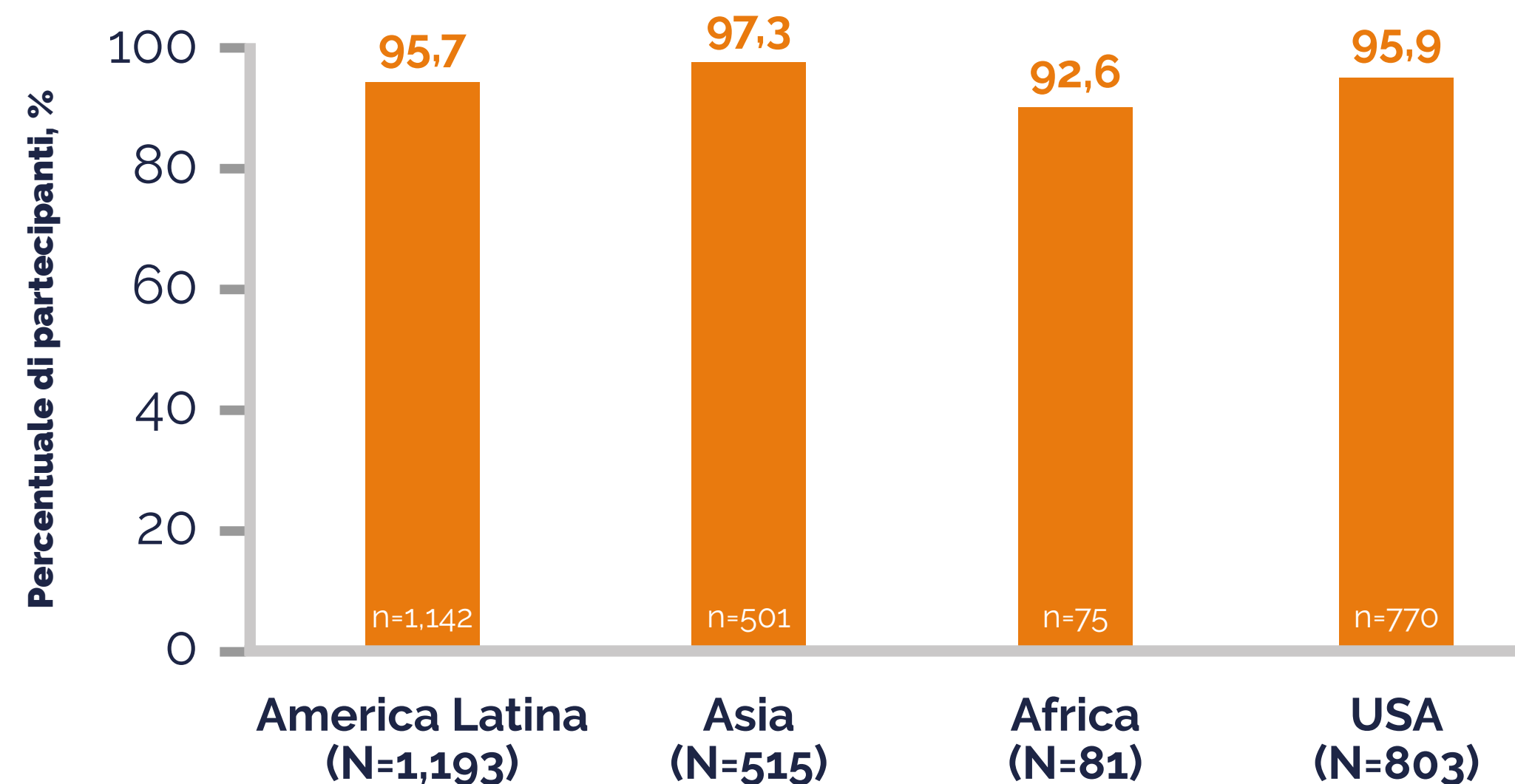


2.592/4.566 (56,8%) partecipanti sono entrati nella fase OLE dell'HPTN 083 e hanno potuto scegliere tra CAB-LA o TDF/FTC per la PrEP contro l'HIV

#### Scelta del farmaco da parte dei partecipanti in quattro regioni (N=2.592)<sup>1</sup>



#### Percentuale di partecipanti che hanno scelto la PrEP con CAB-LA nelle diverse regioni<sup>1</sup>



Il 96% dei partecipanti ha scelto CAB-LA in tutte le regioni, con una scelta in gran parte determinata dalla preferenza generale per le iniezioni

\*Motivi per la scelta di CAB-LA: preferenza per le iniezioni e/o avversione alle pillole (71,3%), CAB-LA ha dimostrato di essere superiore a TDF/FTC nella prevenzione dell'HIV (17,3%). Motivi per scegliere TDF/FTC: non gradiscono le iniezioni e/o preferiscono le pillole (60,6%), 10,7% i potenziali effetti collaterali di TDF/FTC sono meglio compresi/preferibili a quelli di CAB-LA (9,6%), preoccupati per la resistenza in caso di fallimento della PrEP iniettabile (7,7%), altro (22,1%). OLE, estensione in aperto

Landovitz RJ, et al. N Engl J Med 2021;385:595-608 (and suppl. appendix)

## Tabella 3

## HPTN 084: caratteristiche demografiche al basale



	Totale (N=4,566)	CAB-LA (n=2,282)	TDF/FTC (n=2,284)
<b>Identità di genere auto-dichiarata, n (%)<sup>*</sup></b>			
Donna	3,219 (99.8)	1,612 (99.9)	1,607 (99.8)
Uomo	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.2)
TGM	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
<b>Età media, anni (IQR)</b>	<b>25 (22-30)</b>	<b>25 (22-30)</b>	<b>25 (22-20)</b>
≤25 anni, n (%)	1,630 (50.6)	814 (50.4)	816 (50.7)
<b>Non convive con il partner, n (%)</b>	<b>1,729 (53.6)</b>	<b>869 (53.8)</b>	<b>860 (53.4)</b>
<b>Nell'ultimo mese, n (%)<sup>†</sup></b>			
Partner HIV positivo o sconosciuto	1,100 (34.1)	542 (33.7)	558 (34.9)
≥2 partner sessuali	1,755 (54.4)	878 (54.5)	877 (54.8)
Sesso occasionale	1,313 (40.7)	658 (40.9)	655 (40.9)
Sesso anale	185 (5.7)	90 (5.6)	95 (5.9)
<b>Punteggio di rischio VOICE modificato mediano<sup>‡</sup> (IQR)</b>	<b>6 (5-7)</b>	<b>6 (5-7)</b>	<b>6 (5-7)</b>
<b>Infezione da <i>C. trachomatis</i>, n (%)<sup>§</sup></b>	<b>604 (18.7)</b>	<b>324 (20.2)</b>	<b>280 (17.6)</b>
<b>Infezione da <i>N. gonorrhoeae</i>, n (%)<sup>§</sup></b>	<b>210 (6.5)</b>	<b>112 (7.0)</b>	<b>98 (6.2)</b>
<b>BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>, n (%)</b>	<b>895 (27.8)</b>	<b>465 (28.8)</b>	<b>430 (26.8)</b>

Oltre la metà delle donne aveva un'età ≤25 anni o aveva avuto ≥2 partner sessuali nell'ultimo mese.  
Il punteggio di rischio VOICE mediano era 6.

<sup>\*</sup>A tutte le partecipanti è stato assegnato il sesso femminile alla nascita; <sup>†</sup>Risposte di 3,209 partecipanti, CAB n=1,609 e TDF/FTC n=1,600  
<sup>‡</sup>Esclude le variabili relative all'infezione sessualmente trasmissibile curabile e allo stato sierologico per il virus dell'herpes simplex di tipo 2  
<sup>§</sup>35 risultati non disponibili o non validi (12 nei gruppi CAB LA e 23 nel gruppo TDF/FTC)  
 BMI, indice di massa corporea



## Tabella 4

### HPTN 084: riepilogo degli eventi avversi (AE)



AE, n (%)*	Totale (N=3,224)	CAB-LA (n=1,614)	TDF/FTC (n=1,610)
AE di qualsiasi grado $\geq 2$	2,973 (92)	1,487 (92)	1,486 (92)
AE di qualsiasi grado $\geq 3$	556 (17)	276 (17)	280 (17)
Qualsiasi SAE	66 (2)	33 (2)	33 (2)
<b>AE di interesse particolare</b>			
Convulsioni	1 (<1)	0	1 (<1)
Sospensione del farmaco per epatotossicità	33 (1)	15 (1)	18 (1)
<b>Morte<sup>†</sup></b>	<b>3 (&lt;1)</b>	<b>3 (&lt;1)</b>	<b>0</b>

CAB-LA è stato ben tollerato e il profilo di sicurezza è risultato simile nei due bracci di studio

SAE, evento avverso grave

## Tabella 5

### HPTN 084: reazioni al sito di iniezione

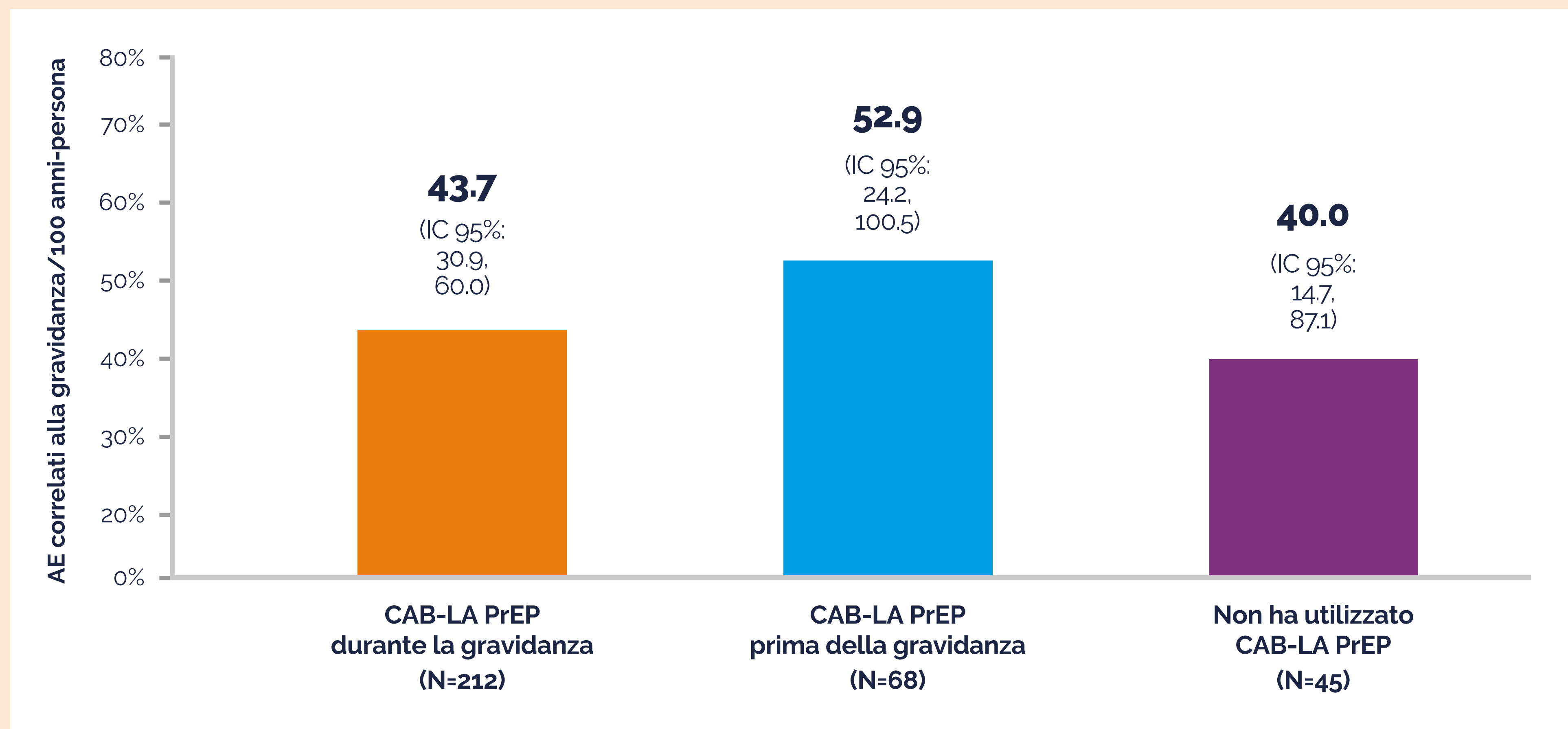


n (%) <sup>*</sup>	CAB-LA <sup>*</sup> (n=1,519)	TDF/FTC <sup>*</sup> (n=1,516)
Qualsiasi ISR	577 (38)	163 (11)
ISR di grado ≥2	192 (13)	25 (2)
Interruzioni dovute a ISR	0	0

<sup>\*</sup>Include solo i partecipanti che hanno ricevuto ≥1 iniezioni (n=1519 nel gruppo CAB-LA e n=1516 nel gruppo TDF/FTC)  
ISR, reazioni al sito di iniezione

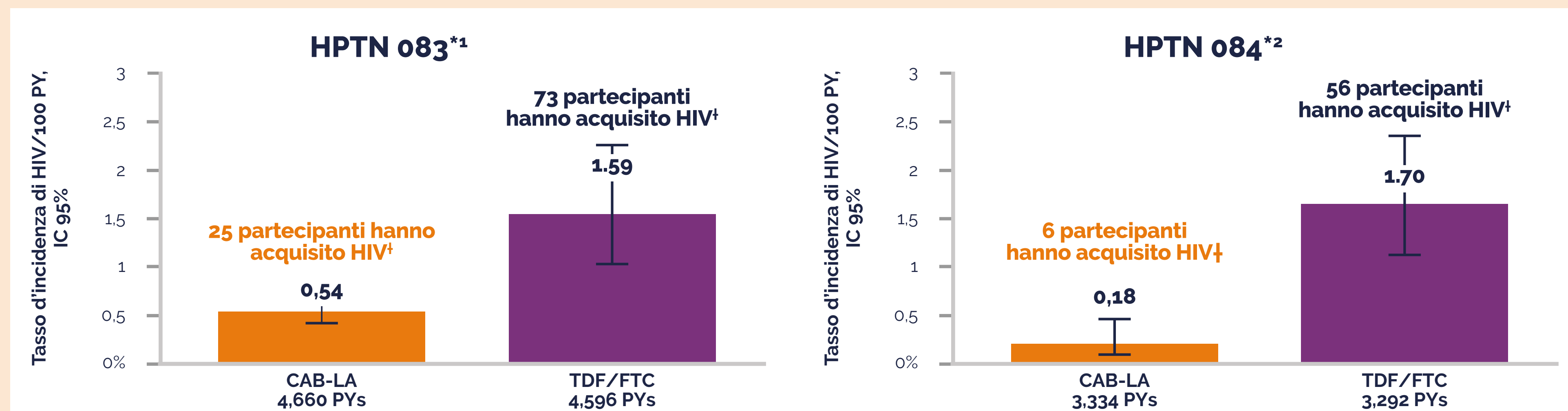
**Figura 5**

**Incidenza di eventi avversi materni correlati alla gravidanza**



## Figura 6

### HPTN 083 e 084: nuovi casi di infezione da HIV (fasi in doppio cieco e unblinded)



CAB-LA è risultato superiore a TDF/FTC orale giornaliera nella prevenzione di nuove infezioni da HIV negli studi HPTN 083 e HPTN 084

<sup>\*</sup>Dati analizzati in seguito a test post-hoc, centralizzati su campioni conservati provenienti dalla fase in cieco e dalla fase unblinded del primo anno  
<sup>†</sup>Cinque ulteriori casi di acquisizione dell'infezione da HIV sono stati esclusi dall'analisi di efficacia poiché si sono verificati più di 3 anni dopo l'arruolamento PY, anni-persona

1. Landovitz RJ, et al. *Lancet HIV* 2023;10:e767-78  
2. Delay Moretwe S, et al. *AIDS* 2022. Oral OALBX0108

## Figura 7

### HPTN 083 e 084: efficacia superiore di CAB-LA vs TDF-FTC



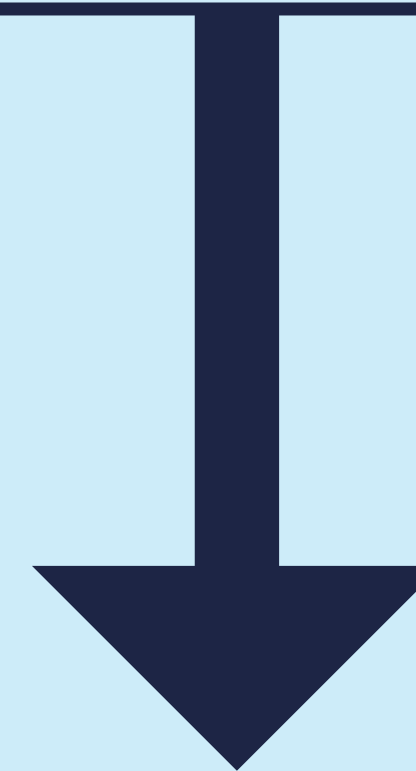
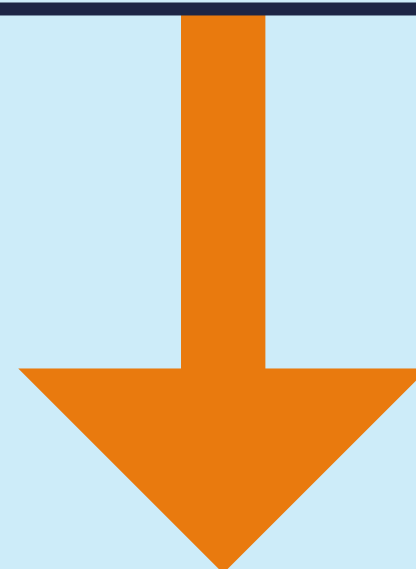
#### HPTN 083 e 084: rischio relativo di contrarre l'infezione da HIV (analisi primaria)

TDF/FTC  
orale giornaliera

**-66%**

**CAB-LA  
negli MSM/TGW<sup>1</sup>**

CAB-LA: 0.41/100 PYs  
TDF/FTC: 1.22/100 PYs  
(HR: 0.34; IC 95%: 0.18, 0.62; p<0.001)



**-88%**

**CAB-LA  
nelle donne cisgender<sup>2</sup>**

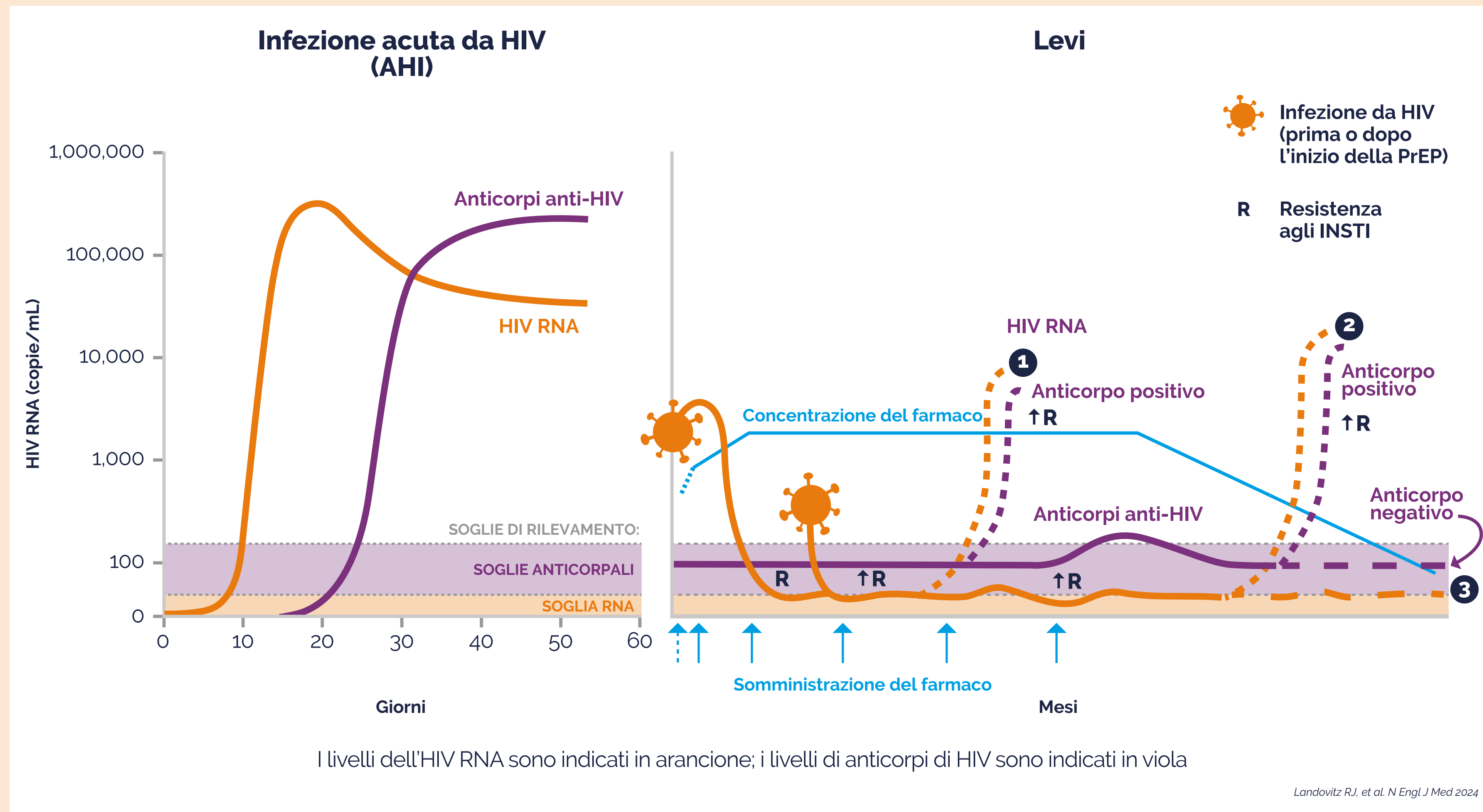
CAB-LA: 0.2/100 PYs  
TDF/FTC: 1.85/100 PYs  
(HR: 0.12; IC 95%: 0.05, 0.31; p<0.0001)

HR, rapporto di rischio; MSM, uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini;  
PY, anni-persona; TGW, donne transgender

1. Landovitz RJ, et al. N Engl J Med 2021;385-595-608  
2. Delay Morettwe S, et al. Lancet 2022;399:1779-89

## Figura 8

# Caratteristiche dell'infezione da HIV nel contesto della PrEP con CAB-LA



In assenza di ART, l'AHI mostra solitamente una replicazione virale incontrollata ed esplosiva dopo l'infezione, con un picco di viremia 7-14 giorni dopo l'infezione. L'AHI può essere rilevata nei primi giorni dell'infezione utilizzando un test dell'RNA. I test Ag/Ab di solito diventano reattivi 12-15 giorni dopo l'infezione. I test di conferma/discriminazione basati sugli anticorpi diventano solitamente positivi circa un mese dopo l'infezione. L'espressione degli anticorpi è associata a un rapido declino della carica virale seguito dall'instaurazione di un set point della carica virale.

Nella LEVI, l'infezione da HIV può verificarsi prima o dopo l'inizio della PrEP. La resistenza ai farmaci anti-HIV spesso emerge precocemente quando le cariche virali sono basse; ulteriori mutazioni associate alla resistenza possono emergere nel tempo prima che si verifichi una recidiva virale. La ricomparsa del virus può verificarsi con la somministrazione puntuale del farmaco e i livelli previsti (linee tratteggiate a sinistra) o dopo l'interruzione della somministrazione e il calo dei livelli del farmaco (linee tratteggiate a destra). In alcuni casi, la ricomparsa del virus non è stata osservata anche dopo che le concentrazioni del farmaco sono scese al di sotto dei livelli rilevabili (linee punteggiate a destra). I test di conferma/discriminazione basati sugli anticorpi spesso rimangono negativi o indeterminati per lunghi periodi e possono non essere positivi anche un anno dopo l'infezione da HIV.

## Figura 9

Studio PILLAR: nessuna nuova infezione da HIV in 12 mesi



Efficacia



hanno contratto  
l'infezione da HIV  
in 12 mesi  
di PrEP con CAB-LA

Persistenza alla PrEP con CAB-LA

**85%**  
(n=171/201)

**73%**  
(n=146/201)<sup>†</sup>

mese 1

mese 6

mese 12

## Figura 10

### Efficacia elevata in real-world: i dati dello studio OPERA



#### Disegno dello studio e partecipanti

Studio osservazionale prospettico di fase IV che utilizza dati PrEP raccolti da cartella clinica elettronica ottenuti dalla coorte clinica OPERA negli Stati Uniti. Lo studio include: **879.000** individui HIV negativi e **40.697** individui in PrEP

764 persone hanno ricevuto una mediana di 5 iniezioni di CAB-LA (IQR: 3-7)

Gli utenti di CAB-LA erano **più frequentemente donne** e/o **black** rispetto ai 18.507 nuovi utenti di PrEP orale

Ritardi nelle iniezioni e mancata somministrazione sono stati osservati rispettivamente nel 31% e nel 32% dei casi\*

Solo il 65% degli utenti ha effettuato un test HIV prima dell'inizio del trattamento†

**Efficacia del 99,7%**. Due casi di acquisizione dell'HIV (0,3%, n=2/764) non erano correlati a CAB-LA a causa di una precedente interruzione del trattamento o della mancata esecuzione del test HIV

#### Caratteristiche al basale delle persone che hanno iniziato la PrEP orale o con CAB-LA

Caratteristiche al basale	PrEP orale N=18,507	PrEP con CAB-LA N=764
Età, mediana (IQR)	31 (25-38)	32 (26-40)
Donne (n,%)	1,569 (9)	97 (13)
Black (n,%)	4,498 (24)	223 (29)
Ispanici (n,%)	6,344 (34)	223 (29)
Area degli Stati Uniti (n,%)		
Nord-Est	2,180 (12)	341 (45)
Sud	9,294 (50)	254 (33)
Midwest	916 (5)	11 (1)
Ovest	6,061 (33)	158 (21)

CAB-LA dimostra un'efficacia elevata e costante in real-world; gli utenti che scelgono CAB-LA sono più spesso donne e/o black rispetto agli utilizzatori di PrEP orale.

\*Tra i pazienti che hanno iniziato il trattamento con ≥2 iniezioni (651/770) al momento dell'analisi; i ritardi nelle iniezioni e le iniezioni mancanti non sono categorie mutuamente esclusive  
†Entro 1 settimana prima o il giorno dell'iniezione

# Figura 11

## Caratteristiche dei primi 200 utenti PrEP arruolati nel programma pilota (HSR-INMI-Sacco)



Caratteristiche dei primi 200 utenti PrEP arruolati (HSR-INMI-Sacco)

Programma pilota di accesso controllato alla PrEP di HIV con cabotegravir IM in persone ad alto rischio, non idonee per la profilassi orale

