

SIF Pharma News

Gazyvaro

Estensione dell'indicazione per il trattamento della nefrite lupica

Autore: Giorgia Loreto

Revisore: Lucia Gozzo

Novembre 2025

Il 16 ottobre 2025, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha adottato un parere positivo raccomandando una modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Gazyvaro (obinutuzumab) per il trattamento di pazienti adulti con nefrite lupica (*lupus nephritis*, LN) attiva di classe III o IV, con o senza concomitante classe V, in combinazione con micofenolato mofetile (MMF).

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Gazyvaro (obinutuzumab) è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20, che agisce legando selettivamente la porzione extracellulare dell'antigene transmembrana CD20 presente sui linfociti B maturi e pre-B neoplastici, di cui induce la morte, direttamente o mediante attivazione del sistema immunitario. È già indicato per trattare adulti affetti da: leucemia linfatica cronica (LLC) non trattata in associazione con clorambucile, nei pazienti per i quali la fludarabina non è raccomandata; linfoma follicolare (LF) in associazione alla chemioterapia e monoterapia di mantenimento nei pazienti che non hanno ricevuto un precedente trattamento, o con bendamustina e monoterapia di mantenimento dopo terapia con rituximab.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune che causa infiammazione cronica e danni a diversi organi e tessuti, diagnosticata clinicamente e sierologicamente con la presenza di autoanticorpi contro antigeni nucleari. In particolare, la LN è una grave manifestazione del LES, che colpisce in genere il 40% dei pazienti spesso entro 5 anni dalla diagnosi. Inoltre, circa il 10-30% dei pazienti con LN progredisce verso l'insufficienza renale terminale (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) entro 10 anni. La malattia è principalmente causata da una reazione di ipersensibilità di tipo III, che porta alla formazione di immunocomplessi che si depositano nel mesangio, negli spazi subendoteliali o sottoepiteliali vicino alla membrana basale glomerulare, innescando una risposta infiammatoria. Oltre 50 polimorfismi genetici sono stati collegati allo sviluppo di LN, tra cui quelli del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine, dell'apolipoproteina L1 e dell'acido ialuronico sintasi 2. La diagnosi avviene attraverso il monitoraggio della funzionalità renale, inclusi i livelli di creatinina sierica e il rapporto proteine/creatinina nelle urine. La biopsia renale viene utilizzata per determinare lo stadio della malattia, suddivisa in sei classi istopatologiche in base alle lesioni attive e croniche, alla gravità e alla tipologia del danno dei glomeruli renali. L'obiettivo primario del trattamento è preservare la funzionalità renale, rallentare la progressione della malattia e migliorare l'*outcome*, con terapie personalizzate per lo più in base alla classe istopatologica. Tutti i pazienti devono iniziare la terapia con idrossiclorochina al basale, salvo controindicazioni, con regolari esami oftalmologici per valutare la tossicità retinica. La terapia immunosoppressiva e gli steroidi sono necessari per le classi III e IV, mentre la dialisi o il trapianto sono spesso necessari per la classe VI, dove la maggior parte dei glomeruli è sclerotica. Oltre alle terapie immunosoppressive standard, hanno indicazione specifica per la LN attiva belimumab e voclosporina.

Dati di efficacia e di sicurezza nell' indicazione oggetto della nuova indicazione

La sicurezza e l'efficacia dell'obinutuzumab è stata valutata in uno studio di Fase III, randomizzato 1:1 e controllato, che ha arruolato un totale di 271 pazienti adulti con LN attiva confermata da biopsia, 135 assegnati al gruppo obinutuzumab (1000 mg il giorno 1 e alle settimane 2, 24, 26 e 52, con o senza una dose alla settimana 50) e 136 al gruppo placebo. Tutti i pazienti hanno ricevuto la terapia standard con micofenolato mofetile, insieme a prednisone orale a una dose target di 7,5 mg/die fino alla settimana 12 e 5 mg/die fino alla settimana 24. L'endpoint primario era una risposta

renale completa alla settimana 76, definita da un rapporto proteine/creatinina nelle urine inferiore a 0,5 e da una velocità di filtrazione glomerulare stimata di almeno l'85% del valore basale e nessun evento intercorrente (ovvero, terapia di salvataggio, fallimento del trattamento, decesso o interruzione precoce dello studio). Gli *endpoint* secondari chiave alla settimana 76 includevano una risposta renale completa con una dose di prednisone pari o inferiore a 7,5 mg/die tra la settimana 64 e la settimana 76 e un rapporto proteine/creatinina nelle urine inferiore a 0,8 senza un evento intercorrente. Una risposta renale completa alla settimana 76 è stata osservata nel 46,4% dei pazienti del gruppo di trattamento e nel 33,1% del gruppo placebo ($p=0,02$). Una risposta renale completa alla settimana 76 con una dose di prednisone pari o inferiore a 7,5 mg/die tra le settimane 64 e 76 è stata osservata in un numero maggiore di pazienti nel gruppo obinutuzumab rispetto al gruppo placebo (42,7% versus 30,9%; $P=0,04$), così come un rapporto proteine/creatinina urinarie inferiore a 0,8 senza un evento intercorrente (55,5% versus 41,9%; $P=0,02$). Tra gli eventi avversi gravi più comuni troviamo le infezioni e non sono stati identificati eventi avversi inattesi.

Bibliografia

- [EMA. Gazyvaro obinutuzumab - opinion on variation to marketing authorization](#)
- [Rita Musa, et al. Lupus Nephritis. Updated 2025 Jan 16](#)
- Richard A Furie, et al. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis Clinical Trial N Engl J Med. 2025 Apr 17;392(15):1471-1483. doi: 10.1056/NEJMoa2410965