

DETERMINAZIONE 28 luglio 2026

Inserimento del medicinale Obinutuzumab (Gazyvaro) nell'elenco istituito, ai sensi della legge n. 648/1996, per il trattamento della nefropatia membranosa primaria in pazienti con sindrome nefrosica persistente resistenti o intolleranti a Rituximab.

LA COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

...Omissis

Denominazione: Obinutuzumab (Gazyvaro).

Indicazione terapeutica: trattamento della nefropatia membranosa primaria in pazienti con sindrome nefrosica persistente resistenti o intolleranti a Rituximab.

Criteri di inclusione

- Età ≥ 18 anni.
- Diagnosi confermata di nefropatia membranosa primaria (NMP) mediante biopsia renale.
- Disponibilità di una biopsia renale diagnostica recente per confermare la diagnosi di NMP, gravità delle alterazioni croniche inferiore al 50% di glomerulosclerosi.
- Alto rischio di progressione verso l'insufficienza renale terminale a causa di una proteinuria persistente in range nefrosico (escrezione urinaria di proteine $> 3,5$ g/24 ore come valore mediano di tre misurazioni consecutive), nonostante il trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina (ACEi e/o ARB) a dosi massime tollerate per almeno sei mesi prima dell'inclusione.
- Mancata risposta definitiva ed efficace alla terapia con rituximab per uno dei seguenti motivi:
 - a) Intolleranza al rituximab, ovvero qualsiasi grave reazione di ipersensibilità precedente (reazioni avverse acute di grado III o IV che richiedono cure avanzate, o reazioni tardive, inclusa la sindrome da malattia da siero ritardata) che, indipendentemente dalla risposta al trattamento, impediscono un'ulteriore esposizione al farmaco;oppure
 - b) Resistenza al rituximab, definita come assenza di remissione completa della sindrome nefrosica (proteinuria nelle 24 ore $< 0,3$ g/giorno, albumina sierica normale e funzione renale stabile) o remissione parziale (proteinuria nelle 24 ore $< 3,5$ g/giorno con riduzione $> 50\%$ rispetto al basale, albumina sierica normale e funzione renale stabile), con linfociti CD19+ rilevabili in circolazione per almeno 6 mesi dopo la somministrazione del farmaco.
- eGFR ≥ 30 mL/min/1,73m² (calcolato con l'equazione CKD-EPI: Levey, et al. 2009) o clearance della creatinina endogena qualificata ≥ 30 mL/min/1,73m² sulla base di una raccolta urinaria delle 24 ore durante lo screening.
- Adozione di un metodo contraccettivo efficace e continuo, a partire da 28 giorni prima dell'inizio del trattamento fino a 18 mesi dopo la sospensione del trattamento, con impegno a non donare sperma durante il trattamento e per 18 mesi dopo la sua interruzione (se il paziente è di sesso maschile), o a sottoporsi a test di gravidanza durante lo studio (se il paziente è di sesso femminile)

Criteri di esclusione

- Forme secondarie di nefrite membranosa, associate a lupus eritematoso sistemico, epatite B attiva, neoplasie, farmaci (ad es. sali d'oro, penicillamina) e altre cause.
- Trattamento con rituximab o altri immunosoppressori prolungati (cioè per più di due settimane) nei 6 mesi precedenti l'infusione di anti-CD20.
- Ipertensione non controllata (pressione arteriosa sistolica ≥ 160 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg, nonostante la terapia).
- Infezioni batteriche, virali e/o fungine attive.
- Sieropositività per HIV, indipendentemente dalla carica virale.
- Neoplasie attive o storia di neoplasia recente (< 5 anni prima dell'arruolamento).
- Ipersensibilità nota o allergia a uno qualsiasi dei farmaci in studio.
- Qualsiasi altra condizione medica grave, malattia intercorrente non controllata o anomalia di laboratorio a giudizio del medico.
- Infezione pregressa da virus dell'epatite B (sieropositività per anti-HBcAb) o pianificazione di vaccinazione con vaccini a virus vivo.
- Storia nota di lesioni epatiche indotte da farmaci, epatopatia alcolica, steatoepatite non alcolica, cirrosi biliare primitiva, ostruzione extraepatica da calcolosi biliare, cirrosi epatica o ipertensione portale.
- Gravidanza o allattamento.
- Potenziale gravidico e rifiuto o impossibilità di adottare un metodo contraccettivo scientificamente accettabile.

Periodo di prescrizione a totale carico del Servizio sanitario nazionale: fino a nuova determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Piano terapeutico

Giorno di trattamento	Dose di Gazyvaro
1	1000 mg
16	1000 mg
30	1000 mg

Tre dosi di obinutuzumab da 1000 mg: la prima al giorno 1, la al giorno 16 e la terza al giorno 30, secondo le seguenti indicazioni:

- **Premedicazione:** prima di ogni somministrazione di obinutuzumab, il paziente deve ricevere una premedicazione con 10 mg di clorfenamina, 1000 mg di paracetamolo per os e un'infusione endovenosa di 80 mg di metilprednisolone.

Trattamento: la somministrazione della prima dose prevede l'infusione di 1000 mg di obinutuzumab diluiti in 250 mL di soluzione fisiologica normale, con una velocità iniziale di 50 mg/ora. A condizione che non si verifichino reazioni avverse, ogni 30 minuti la velocità di infusione viene aumentata di 50 mg/ora fino a un massimo di 400 mg/ora.

Altre condizioni da osservare: le modalità previste dagli articoli 4, 5, 6 del provvedimento datato 20 luglio 2000 citato in premessa, in relazione a: art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda come da provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001); art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale; art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

Parametri per il monitoraggio clinico

I parametri vitali vengono monitorati prima dell'infusione, ogni 30 minuti durante l'infusione, al termine dell'infusione e successivamente ogni ora fino alla conclusione del monitoraggio di 4 ore.

In caso di reazioni all'infusione, la somministrazione di obinutuzumab deve essere immediatamente interrotta e i sintomi gestiti in base al tipo e alla gravità della reazione. Per reazioni da lievi a moderate (gradi I-III), una volta che i sintomi sono completamente risolti, la somministrazione può essere ripresa con cautela alla metà della velocità di infusione alla quale si è verificata la reazione. In caso di reazioni potenzialmente letali (grado IV) o di recidiva di reazioni severe (più di una reazione di grado III), l'infusione deve essere definitivamente interrotta.

I pazienti vengono monitorati per quattro ore dopo il completamento della somministrazione del farmaco e successivamente dimessi. Per ridurre il rischio di reazioni ritardate correlate al farmaco, devono essere prescritti 20 mg di metilprednisolone orale per due giorni dopo l'infusione.

Successivamente, 1000 mg di obinutuzumab diluiti in 250 mL di soluzione fisiologica normale vengono nuovamente infusi a due e quattro settimane dalla prima infusione, secondo le stesse modalità descritte in precedenza. Se le infusioni sono prive di eventi avversi, in entrambe le occasioni i pazienti vengono dimessi dopo il completamento del periodo di monitoraggio previsto in 4 ore.

Anomalie della Coagulazione Inclusa la Coagulazione Intravascular Disseminata (DIC)

Nei pazienti trattati con obinutuzumab per il trattamento del linfoma follicolare e della leucemia linfatica cronica (CLL), sono state riportate anomalie della coagulazione, inclusa la DIC. Nella maggior parte dei casi, gli eventi hanno coinvolto cambiamenti subclinici (asintomatici) nelle piastrine e nei parametri di coagulazione di laboratorio dopo la prima infusione, con una risoluzione spontanea che di solito avviene entro il giorno 8. In alcuni casi, gli eventi sono stati associati a reazioni avverse infusionali (IRR) e/o sindrome da lisi tumorale (TLS). Non sono stati identificati fattori di rischio specifici per la DIC a livello basale. Sulla base del meccanismo d'azione dell'obinutuzumab e dei dati degli studi clinici provenienti dagli studi di ematologia oncologica, i seguenti rischi identificati nella popolazione di pazienti ematologico-oncologici sono considerati rischi potenziali anche per la popolazione di pazienti con malattie autoimmuni.

Le anomalie della coagulazione, inclusa la DIC, riportate nei pazienti trattati con obinutuzumab per il trattamento del linfoma follicolare e della leucemia linfatica cronica, comportano cambiamenti subclinici (asintomatici) nelle piastrine e nei parametri di coagulazione di laboratorio dopo la prima infusione, con una risoluzione spontanea che di solito avviene entro il giorno 8. Per rilevare precocemente qualsiasi potenziale segno di anomalie della coagulazione, inclusa la coagulazione intravascolare disseminata, è consigliato monitorare il conteggio delle piastrine, il tempo di protrombina, i livelli di fibrinogeno e il D-dimero 8 giorni dopo il completamento della prima infusione.

Follow-up clinico

Dopo l'ultima infusione, i pazienti verranno monitorati mediante visite di follow-up secondo la routine clinica del centro. In linea generale, i pazienti saranno sottoposti a visite trimestrali durante il primo anno di trattamento e successivamente a cadenza semestrale negli anni seguenti.

Nel corso delle visite saranno raccolti i parametri clinici e laboratoristici di routine per il monitoraggio della malattia, inclusi la funzione renale (eGFR), la proteinuria (con raccolta urinaria delle 24 ore), il rapporto proteine/creatinina urinario, l'albuminemia e altri esami ematochimici rilevanti.

In linea con la pratica clinica per il monitoraggio della nefropatia membranosa, sarà inoltre previsto il dosaggio dei biomarcatori immunologici e la valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie (in particolare delle cellule B), al fine di intercettare precocemente eventuali segnali di riattivazione di malattia o di risposta al trattamento.

Particolare attenzione sarà dedicata alla raccolta e alla valutazione degli eventi avversi, con specifico riferimento a quelli potenzialmente correlati al trattamento con obinutuzumab, inclusi eventi infettivi, reazioni correlate all'infusione e alterazioni immunologiche.