



**A.L.CRI.**

**ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO LE CRIOGLOBULINEMIE**

SEDE SOCIALE E SCIENTIFICA: U. O. Medicina Interna Ospedale di Saronno - P.le Borella 1, 21047 Saronno (VA)  
C. F. 94013820033

[www.alcri.it](http://www.alcri.it)

## Documento ALCRI - GISC per l'aggiornamento di posologia del Rituximab nelle Crioglobulinemie

**Alla Commissione Tecnico Scientifica  
dell'Agencia Italiana del Farmaco**

Oggetto: Revisione ed aggiornamento della posologia del farmaco Rituximab indicata nel piano terapeutico della Determina 18/4/14 (G:U: 6/5/14 n° 103), ai sensi della legge 648/96 per **il trattamento della Crioglobulinemia mista HCV-correlata** refrattaria alla terapia antivirale, Crioglobulinemia mista HCV-correlata con gravi manifestazioni sistemiche, Crioglobulinemia HCV-negativa.

La Crioglobulinemia mista è una patologia legata ad una proliferazione di B linfociti, nella maggior parte dei casi correlata ad una infezione da HCV, caratterizzata dalla presenza nel siero di immunocomplessi, e provocata dalla linfoproliferazione di cloni autoreattivi di linfociti B. Le manifestazioni più gravi per il paziente sono la glomerulonefrite, la neuropatia periferica e le ulcere cutanee, tutte con un forte impatto sulla qualità di vita e la stessa sopravvivenza del paziente il quale, essendo spesso anche epatopatico, non può sottoporsi a molti trattamenti farmacologici tradizionali.

Nelle raccomandazioni del Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie (GISC) viene indicato, assieme alla terapia antivirale, l'uso del Rituximab nelle manifestazioni più gravi e con scarse alternative terapeutiche (glomerulonefrite, neuropatie, ulcere cutanee estese) al dosaggio tradizionalmente usato per il linfoma, le vasculiti ANCA associate e per l'artrite reumatoide:

(375 mg/m<sup>2</sup> a settimana per 4 settimane, o 1.000 mg ai giorni 1° e 15°, poi eventuale nuova somministrazione dopo 5-6 mesi ).

Esiste evidenza scientifica, non solo in Italia, a supporto di tale posologia con percentuale elevata di successo terapeutico e scarse recidive, e con notevole risparmio di terapia steroidea.

Nella Gazzetta Ufficiale del 6/5/2014 n°103 venne pubblicata la Determina 18/4/14 [tenendo conto della decisione assunta dalla Commissione Consultiva Tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella riunione del 7, 8 e 9 aprile 2014 - Stralcio Verbale n. 24], che consentì l'inserimento del medicinale Rituximab nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per **il trattamento della Crioglobulinemia mista HCV-correlata** refrattaria alla terapia antivirale, Crioglobulinemia mista HCV-correlata con gravi manifestazioni sistemiche, Crioglobulinemia HCV-negativa, con un Piano Terapeutico che autorizzava un ciclo di due infusioni di Rituximab a distanza di una settimana, a dosaggio raccomandato di 250 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea per ogni infusione. Tale posologia era suggerita da un'unica esperienza con Rituximab a basso dosaggio<sup>(1)</sup>.

A ottobre 2017, durante il Convegno Nazionale del Gruppo Italiano per lo Studio delle Crioglobulinemie – Associazione Italiana per la Lotta contro le Crioglobulinemie (GISC – ALCRI) i Clinici di varie parti d'Italia evidenziarono la difficoltà di trattamento delle forme refrattarie delle Crioglobulinemie e la non completa adeguatezza della posologia del Rituximab a basso dosaggio, autorizzata dall'estensione della 648, alle esigenze cliniche dei Pazienti con glomerulonefriti, neuropatie e ulcere cutanee di elevata attività. Infatti fu sottolineato che:

1. Tramite il Registro Francese su Rituximab ed autoimmunità nel 2010 Cacoub e coll. dimostrarono l'efficacia del Rituximab a dosi tradizionali sulle manifestazioni cliniche, sul ritardo delle recidive e sul risparmio di steroidi, con minori complicanze infettive rispetto ai soli boli EV di steroidi;<sup>(2)</sup>
2. Nelle "Raccomandazioni per il trattamento delle Crioglobulinemie nei pazienti HCV positivi" pubblicate dal Gruppo Italiano per lo studio delle Crioglobulinemie (GISC) su Autoimmunity Reviews del 2011 e frutto di una Consensus Conference, il dosaggio di Rituximab indicato era di 375 mg/m<sup>2</sup> a settimana per 4 settimane, o 1.000 mg ai giorni 1° e 15°, poi eventuale nuova somministrazione dopo 5-6 mesi;<sup>(3)</sup>
3. Nel PDTA per la Crioglobulinemia Mista della Regione Lombardia (Rete delle malattie rare) del 2012 si indicava l'uso del Rituximab nelle Crioglobulinemie al dosaggio di 375 mg/m<sup>2</sup> a settimana per 4 settimane o 1.000 mg ai giorni 1° e 15°, poi eventuale nuova somministrazione dopo 5-6 mesi;<sup>(4)</sup>. Già Laurino ed altri Nefrologi nel 2009 proposero sul Giornale della Società Italiana di

Nefrologia lo stesso schema posologico del Rituximab nelle glomerulonefriti da Crioglobulinemia<sup>(5)</sup>;

4. In diversi lavori internazionali il Rituximab a 375 mg/m<sup>2</sup> a settimana per 4 settimane dimostrava sempre soddisfacente risposta clinica, prolungamento di periodo senza recidive e risparmio di steroidi [ Ferri<sup>(6)</sup>, Saadoun<sup>(7)</sup>, Dammacco<sup>(8)</sup> ];
5. Nel 2012 sono stati pubblicati i risultati di 2 trial con Rituximab con i due diversi dosaggi suggeriti dalle raccomandazioni del GISC ( ossia il dosaggio di 375 mg/m<sup>2</sup> a settimana per 4 settimane nel trial di Sneller<sup>(9)</sup>, e il dosaggio di 1 gr e.v. in 1° e 15° giornata di trattamento nel trial di De Vita <sup>(9)</sup>), entrambi con buoni risultati di efficacia clinica e risparmio steroideo.
6. Nel 2015 Quartuccio <sup>(11)</sup> e nel 2016 Roccatello<sup>(12)</sup> hanno evidenziato la migliore efficacia degli schemi ad alto dosaggio di Rituximab nelle Crioglobulinemie e un minor rischio di recidive e di ripresa della linfoproliferazione rispetto al Rituximab a basso dosaggio.
7. Da notare, inoltre, che lo schema a bassa dose era legato alle forme HCV-correlate con infezione attiva, allo scopo di limitare l'effetto immunosoppressivo del farmaco sulla viremia.
8. La possibilità di eliminare il virus mediante i farmaci antivirali ad azione diretta, in oltre il 95% dei pazienti affetti da infezione cronica da HCV trattati, consente di associare alla terapia immunosoppressiva un trattamento antivirale in grado di eliminare la causa prima della malattia nella quasi totalità dei pazienti con Sindrome Crioglobulinemica, e quindi nella grande maggioranza dei pazienti portatori di malattia crioglobulinemica, posto che le Sindromi Crioglobulinemiche non HCV-correlate rappresentano meno del 5% del totale dei casi diagnosticati.
9. Va tuttavia segnalato che in una rilevante percentuale di casi HCV correlati trattati con successo non si vede l'arrestarsi della produzione di crioglobuline e che in una significativa percentuale di casi, particolarmente nei portatori di danno renale o di neuropatia periferica, è stato necessario ricorrere nuovamente al Rituximab nonostante la persistente negativizzazione dell'HCV-RNA (Studio CRESO, paper in corso di preparazione).

Tutto ciò considerato si avanza richiesta alla Commissione Consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA di rivedere gli schemi posologici del Rituximab nelle Crioglobulinemie, consentendo anche l'uso del dosaggio di 375 mg/m<sup>2</sup> la settimana per 4 settimane, o 1.000 mg ai giorni 1° e 15°, con eventuale nuova somministrazione dopo 5-6 mesi, come già autorizzato per i pazienti con Artrite Reumatoide o Vasculiti

ANCA-associated, in tutti i casi in cui le condizioni cliniche dei pazienti e i dati di laboratorio ne indichino la necessità.

Prof. Massimo Galli

Presidente SIMIT

Presidente ALCRI/GISC

#### Bibliografia:

1. Visentini M, Ludovisi S, Petrarca A, et al.: *A phase II, single-arm multicenter study of low-dose rituximab for refractory mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection*. *Autoimmun Rev*. 2011;10:714-9.
2. Terrier B<sup>1</sup>, Launay D, Kaplanski G, Cacoub P et al.: *Safety and efficacy of rituximab in non viral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Dec; 62 (12):1787-95.
3. Pietrogrande M., De Vita S., Zignego AL et al.: *“Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients”* *Autoimmun Rev*. 2011;10:444-454.
4. PDTA Crioglobulinemia mista della Regione Lombardia – *Rete malattie rare, 2012*
5. Laurino S, Borrelli S, Catapano F et al.: *“Terapia della Glomerulonefrite secondaria a Crioglobulinemia HCV correlata”* *Giornale Italiano di Nefrologia* 2009 3; 318-327.
6. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C et al.: *“Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of literature”* *Autoimmune Rev*, 2011Nov;11(1):48-55.
7. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D et al.: *Rituximab plus Peg-interferon  $\alpha$ /ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia*. *Blood* 2010;116:326–34.
8. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G et al.: *“Pegylated interferon  $\alpha$ , ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long term study”* *Blood* 2010 Jul 22;116 (3):343-53.
9. Sneller MC, Hu Z, Langford CA: *A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for Hepatitis C Virus associated cryoglobulinemic vasculitis”* *Arthritis Rheum* 2012 Mar;64(3):835-42.
10. De Vita S, Quartuccio L, Isola M et al.: *“A randomized controlled trial of Rituximab for the treatment of severe Cryoglobulinemic vasculitis”* *Arthritis Rheumatol* 2012 Mar 64 (3) 843-53.
11. Quartuccio L., Zuliani F., Corazza L et al.: *Retreatment regimen of rituximab monotherapy given at the relapse of severe HCV-related cryoglobulinemic*

- vasculitis: long-term follow up data of a randomized controlled multicentre study.* J Autoimmunity 2015; 63:88-93.
12. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S et al.: *Improved (4 Plus 2) Rituximab Protocol for Severe Cases of Mixed Cryoglobulinemia: a 6-Year Observational Study.* Am J Nephrol 2016; 43(4): 251-60.