



RESOCONTO INCONTRO PUBBLICO 23 MARZO 2019

Sabato 23 marzo 2019, presso il Padiglione Litta del Policlinico di Milano, si è tenuto l'incontro pubblico **"Facciamo il punto sulla Vernal"**, organizzato dall'Associazione Occhio alla Vernal Onlus.

I relatori dell'incontro sono stati **Stefano Gardinale**, vicepresidente dell'associazione Occhio alla Vernal Onlus, **Francesco Palmerio**, presidente dell'associazione Occhio al Sole di Firenze, il dottor **Daniele Ghiglioni**, pediatra allergologo del Policlinico Regina Elena, la dottoressa **Sara Panseri**, ricercatrice dell'Università di Milano e il dottor **Davide Vitali**, chimico farmaceutico.



Tra il pubblico, oltre al presidente e ai consiglieri dell'associazione, al socio onorario Donato Fornasari e a una trentina tra soci e genitori, anche la dottoressa **Gaia Bruschi** e la dottoressa **Silvia Osnaghi**, oculista del Regina Elena, la quale ha dato un contributo fondamentale al dibattito che è seguito alle presentazioni.

Di seguito, in sintesi, i punti salienti delle presentazioni e della relativa discussione.

1) STEFANO GARDINALE

Presentazione dell'associazione Occhio alla Vernal Onlus: cenni storici, attività svolte, progetti in corso

Dal 2010, anno dei primi incontri di genitori Vernal presso l'Ospedale Macedonio Melloni, alcune delle **tappe principali** della storia dell'Associazione sono state: nello stesso anno l'inizio della distribuzione della ciclosporina su Milano, nel 2013 la costituzione ufficiale, nel 2015 l'attivazione del sito internet, del servizio di volontari e l'inizio della distribuzione del tacrolimus, nel 2016 il trasferimento al Policlinico contestualmente al trasferimento del dottor Ghiglioni e nel 2017 la pubblicazione del libretto informativo dedicato alla patologia.

Nel 2018/2019, l'associazione ha sostenuto economicamente, in toto o in parte, diversi **progetti**, tra i quali un convegno scientifico con focus specifico sulla Vernal, la presenza di personale medico di supporto nell'ambulatorio di allergologia, l'acquisto di una lampada a fessura per l'ambulatorio di oculistica e la ricerca in corso sui colliri galenici.

Tutto questo è stato possibile grazie a contributi percepiti tramite le donazioni del **5 per mille**, di cui l'associazione ha cominciato ad essere destinataria dal 2014 e che costituiscono la risorsa maggiore per quest'ultima. Purtroppo la tendenza degli importi ricevuti registra un netto calo. Si rinnova dunque, il più caldamente possibile, l'esortazione a tutti i genitori, nonni, amici e conoscenti dei piccoli pazienti Vernal, a ricordarsi quanto sia importante questa forma di sostegno perché l'associazione possa continuare ad esistere e ad operare.

Si rinnova inoltre l'appello per la ricerca di **volontari** disponibili ad unirsi al team già esistente per fornire un supporto pratico alle attività dell'ambulatorio di allergologia del Regina Elena.

2) FRANCESCO PALMERIO

Breve saluto da parte dell'associazione Occhio al Sole di Firenze

L'associazione Occhio al Sole, legata all'Ospedale Meyer di Firenze, ribadisce la propria disponibilità e interesse ad uno scambio di idee, esperienze e sinergie con l'associazione di Milano: non ci si pone come concorrenti, ma come **alleati** contro un comune nemico, ovvero la cheratocongiuntivite vernal.

Si cita, come esempio di un'iniziativa di successo messa in atto da Firenze, la **spedizione a domicilio dei colliri** galenici ai pazienti, e si suggerisce a Milano di prendere in considerazione l'idea. Si auspica inoltre la collaborazione, non solo fra le associazioni di Milano e Firenze, ma anche fra i rispettivi reparti ospedalieri dedicati alla cura della Vernal.

3) Dott. DANIELE G. GHIGLIONI

Andamento e prospettive dell'ambulatorio Vernal presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Si ritiene importante premettere che la cheratocongiuntivite Vernal è una patologia che, di per sé, **dovrebbe poter essere gestita sul territorio**, tramite un'adeguata rete di pediatri, allergologi e oculisti e che dovrebbe trovare supporto nella struttura ospedaliera solo per la diagnosi e la cura delle forme più gravi. Al momento, tuttavia, tale rete è insufficiente e i pazienti con cheratocongiuntivite Vernal affluiscono esclusivamente a centri specialistici di riferimento, sia per la diagnosi, sia per il follow-up terapeutico.

Il primo passo verso la creazione di questa rete di supporto sul territorio è la **collaborazione tra le strutture ospedaliere che ad oggi si prendono cura di questi bambini** e, all'interno delle stesse, la collaborazione tra i reparti pediatrici con servizi di allergologia e di oculistica. In questo senso è stata preziosa la disponibilità della dottoressa Osnaghi a collaborare con l'ambulatorio di allergologia pediatrica per la creazione, all'interno del Policlinico, di un primo fulcro specialistico dedicato alla cheratocongiuntivite Vernal. Si riconosce anche, in questa direzione, l'importanza del ruolo svolto dall'associazione Occhio alla Vernal Onlus.

Si auspica dunque la collaborazione tra i diversi centri di riferimento e possibilmente la creazione di un percorso diagnostico-terapeutico condiviso, (al momento ostacolato in parte anche dalla diversa organizzazione del Sistema Sanitario Nazionale a livello regionale: a Firenze per esempio esiste il day hospital, mentre a Milano non è attuabile). Solo restando uniti si possono raggiungere **obiettivi comuni**, primo tra tutti il riconoscimento della patologia come **malattia rara**.

L'ambulatorio Vernal della Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano svolge, nel periodo di maggior recrudescenza della malattia, circa 28 visite oculistiche (distribuite nei due pomeriggi di lunedì e martedì e nella mattina del martedì) e circa 32 allergologiche (nelle due giornate di lunedì e martedì).

Il **numero dei pazienti** è in costante crescita, con un incremento di circa 100 nuove "prime visite" all'anno. Al 31 dicembre 2018 i bambini seguiti erano 450, 338 maschi e 112 femmine.

La maggior parte dei pazienti proviene dalla Lombardia (434 ragazzi) ma ve sono anche che arrivano da altre regioni: Piemonte (11), Emilia Romagna (4), Sardegna (2), Veneto (2) e Valle d'Aosta, Trentino Alto Adige, Marche, Lazio, Campania, Sicilia (1 paziente da ognuna di queste ultime regioni elencate).

Per quanto riguarda i **colliri galenici**, nel 2018 i pazienti trattati con ciclosporina sono stati 108, quelli con tacrolimus 31, per un totale di 139 pazienti in cura con galenici.

Le confezioni di galenici distribuite nel 2018 sono state 1.242 in totale (928 di ciclosporina e 314 di tacrolimus).

La gestione clinica e burocratica richiede un immenso sforzo da parte del personale medico, supportato nel rapporto con i pazienti dai volontari (da Donato Fornasari in primis).

Si ricorda, tra le attività promosse dall'ambulatorio Vernal, oltre al Convegno "E' primavera: facciamo il punto su cheratocongiuntivite Vernal e rinocongiuntiviti allergiche" del 13 aprile 2018, che è stato eseguito uno **studio sui livelli plasmatici di Vitamina D** nei bambini con cheratocongiuntivite Vernal. La tesi di laurea della dott.ssa Bruschi, brillante ricerca e review della letteratura sulla cheratocongiuntivite Vernal del 2017, ha valutato anche i risultati di questo studio, che ha considerato le variazioni plasmatiche in primavera e autunno di Vitamina D nei bambini in terapia con cortisonici, ciclosporina e tacrolimus in collirio, considerando l'esposizione solare dei bambini affetti da Vernal. Questo studio è stato pubblicato su una rivista internazionale nel 2019: [Ghigloni DG](#), [Bruschi G](#), [Gandini S](#), [Osnaghi S](#), [Peroni D](#), [Marchisio P](#). "Vitamin D serum levels in children with vernal keratoconjunctivitis and disease control" International Journal of Immunopathology and Pharmacology Volume 33: 1–5.

Il dosaggio della vitamina D è parte degli **esami ematici** a cui vengono regolarmente sottoposti i pazienti con Vernal, allo scopo, da una parte, di monitorare gli eventuali effetti collaterali delle terapie con immunosoppressori, dall'altra, per diagnosticare eventuali allergie o patologie di carattere autoimmune che talvolta sono associate alla Vernal.

Si conclude, portando i saluti della prof.ssa Paola Marchisio, Direttore della Pediatria Alta Intensità della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, di cui fa parte l'ambulatorio di Allergologia Pediatrica della Cheratocongiuntivite Vernal, presentando l'oggetto della relazione che segue, ossia lo **studio in corso sui colliri galenici**, promosso dal dottor Ghigloni e **finanziato dall'associazione Occhio alla Vernal Onlus**.

Lo studio ha il duplice obiettivo di:

1. verificare scientificamente la stabilità dei colliri galenici attualmente prodotti e distribuiti dalla Farmacia della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano
2. mettere a punto nuovi preparati galenici formulati in modo da evitare il bruciore agli occhi, che oggi è associato all'instillazione del collirio.

4) Dott.ssa SARA PANSERI

Presentazione dello studio sui colliri galenici: impostazione e obiettivi

Lo studio è condotto da un **gruppo di ricerca** così costituito:

- Dott.ssa Sara Panseri, responsabile della piattaforma analitica di laboratorio
- Prof. Giangiacomo Beretta, farmacologo
- Dott.ssa Pieranna Martino, che si occupa dell'aspetto microbiologico, ossia dell'analisi della sterilità
- Dott. Davide Vitali, chimico farmaceutico, che gestisce la parte dello studio relativa all'allestimento delle nuove formulazioni.

Relativamente alla **metodologia** adottata, si premette che lo studio si articola in due fasi principali: una prima **fase analitica** relativa all'indagine dei fattori e parametri critici delle preparazioni galeniche e una seconda fase che vedrà la possibilità di realizzare lo **studio clinico** vero e proprio.

Alla seconda fase si può accedere solo una volta avuta la certezza di poter avere sotto controllo tutte le variabili allo studio nella fase 1 ed aver dunque creato un'evidenza sui dati. Tale evidenza viene fornita dalla **pubblicazione** su rivista scientifica internazionale di riferimento (in questo caso il *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*).

La matrice di inconfutabilità fornita dalla pubblicazione non solo permette quindi di poter procedere alla fase 2 della ricerca, ossia allo studio clinico, ma fornisce anche l'evidenza sperimentale necessaria nel caso in cui ci si voglia confrontare con interlocutori istituzionali quali il Ministero e/o altre entità.

L'**obiettivo** di primo livello dello studio denominato "progetto Vernal" viene così definito: **formulazione di colliri galenici a base di ciclosporina all'1% e di tacrolimus allo 0,1%** con studio per la definizione di "data di scadenza" utilizzati per la terapia della cheratocongiuntivite Vernal.

Perché queste nuove formulazioni siano poi realmente fruibili, occorre che le stesse rispettino, oltre agli adeguati parametri di stabilità e sicurezza, anche due requisiti fondamentali: un basso impatto a livello clinico-sintomatologico (ossia l'**assenza di bruciore** all'instillazione) e a livello economico (ossia un **costo contenuto**).



Ci si trova ora nella **fase analitica** dello studio, nella quale si sono prese in esame sia le nuove formulazioni sia quelle attualmente in uso (definite "standard"), ovvero:

per ciclosporina:

- nuova formulazione: ciclosporina in polvere + lacrima artificiale galenica
- formulazione standard: Sandimmun + Lacrimart

per tacrolimus:

- nuova formulazione: tacrolimus in polvere + lacrima artificiale galenica
- formulazione standard: Prograf + Lacrimart

Su questi 4 preparati sono state allestite le seguenti indagini:

- Valutazione del **decadimento dei principi attivi** durante la conservazione
- valutazione della **sterilità** a flaconi aperti
- Valutazione del **decadimento dei principi attivi** durante la conservazione (in frigo a 4 gradi e a temperatura ambiente a 25 gradi) **a confezioni chiuse**
- Valutazione del **decadimento** dei principi attivi **durante simulazione trasporto** corriere (trasporto refrigerato e a temperatura ambiente)

Tutte queste evidenze daranno luogo poi alla definizione di **linee guida** per la corretta e più efficace gestione dei colliri sia in farmacia ospedaliera che a livello domestico.

5) Dott. DAVIDE VITALI

Ulteriori informazioni sul 'progetto Vernal' e primi risultati

Si ribadisce che, in sintesi, l'obiettivo del progetto è la creazione di una nuova formulazione per i colliri galenici a base di ciclosporina e di tacrolimus che **riduca notevolmente il bruciore**.

Sarà una formulazione **più idonea** all'utilizzo richiesto rispetto a quella attualmente in uso perché creata a partire dalla polvere dei principi attivi (ciclosporina e tacrolimus) e non, come la formulazione 'standard', a partire dal farmaco iniettabile diluito. Questo avrà l'enorme vantaggio di eliminare, nella nuova formulazione, la presenza sia dell'alcol etilico, sia dei conservanti, entrambi elementi potenzialmente irritanti per gli occhi.

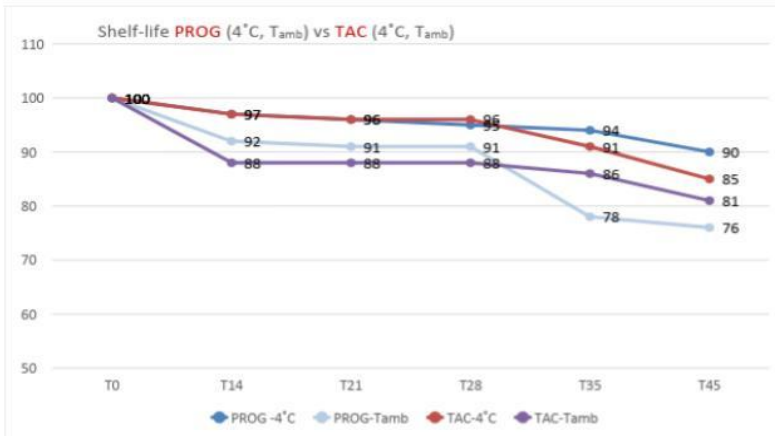
Alla domanda della Dott.ssa Osnaghi relativa alla **sterilità** della nuova formulazione si risponde che la stessa non avrà bisogno di contenere conservanti perché saranno le materie prime a venire lavorate in condizioni di sterilità.

Si elencano i vari settori della **piattaforma di lavoro** di questa prima fase della ricerca che comprende: formulazione/lavorazione galenica, analisi microbiologiche, analisi chimiche strumentali, valutazione ed elaborazione dei dati e pubblicazione internazionale.

I **primi risultati** ottenuti dallo studio in corso sono i seguenti:

- è stata provata l'**accelerazione del decadimento dei principi attivi con l'aumento della temperatura** nella fase di conservazione in tutte e quattro le formulazioni: ossia, se conservato in frigorifero, l'efficacia del principio attivo contenuto nel galenico ha una maggiore stabilità nel tempo
- è stato verificato che la **sterilità** della nuova formulazione si è mantenuta intatta misurata a 30 giorni dall'apertura, sia a conservazione in frigorifero a 4 gradi sia a temperatura ambiente a 25 gradi

Progetto Vernal: alcuni risultati



P.A. : **paragonabili** per tutte le formulazioni standard vs nuova formulazione (tacrolimus e ciclosporina)

Decadimento dei P.A. di tutte le formulazioni minore con conservazione refrigerata

Valutazione della sterilità': mantenuta per tutte le formulazioni a 30 gg dalla apertura in condizioni di conservazione a 4 gradi e t.amb

Si prevede di arrivare alla fine della elaborazione dei dati entro fine Aprile, quando si avranno dunque ulteriori risultati scientifici. Nel mese di Maggio è previsto l'invio dei dati alla rivista per la pubblicazione, che di solito avviene circa 4 mesi dalla ricezione del materiale.

La dott.ssa Panseri interviene per sottolineare che la finalità dello studio è la **trasferibilità del processo in contesto di farmacia ospedaliera**. Per questa ragione è stato impostato con criteri di fattibilità coerenti con le condizioni esistenti in una farmacia ospedaliera.

6) DISCUSSIONE: SINTESI DEGLI INTERVENTI

- Il **dott. Ghiglioni** ricorda che è possibile che, in tempi non ancora prevedibili, venga introdotto sul mercato italiano un farmaco, in collirio, per la cura della cheratocongiuntivite Vernal. Tale farmaco contiene una percentuale di ciclosporina pari allo 0,1%, quindi molto inferiore rispetto al galenico attualmente in uso (che è all'1%), ma disciolta in una matrice che ne permette una migliore distribuzione. Il costo di questo farmaco non è ancora noto, né è noto se potrà essere distribuito tramite il Sistema Sanitario Nazionale.
- La **dott.ssa Osnaghi** aggiunge che il farmaco è già uscito in Gran Bretagna in monodose, e conferma che il suo prezzo è altissimo. Ma precisa che la casa farmaceutica che lo produce punta al riconoscimento in Italia della malattia in modo da poter ottenere la rimborsabilità del proprio farmaco dal sistema sanitario nazionale.

Allo stato attuale delle cose, dunque, la prospettiva di un'eventuale immissione in commercio del farmaco a un prezzo esorbitante non è realisticamente probabile.

Sarebbe invece auspicabile avere la disponibilità di un farmaco per la Vernal che il paziente possa acquistare in farmacia ad un prezzo ragionevole, in modo che la patologia possa essere gestita dagli oculisti sul territorio, così come avviene per moltissime altre patologie, senza necessariamente doversi recare ai (pochi) centri di riferimento ospedalieri esistenti.

- **Alcuni genitori** chiedono delucidazioni su:
 - risultati sperimentali della **simulazione del trasporto**, i quali però non ancora disponibili. Si è programmato uno studio che simula un trasporto refrigerato (con ghiaccio secco) e un trasporto a temperatura “stressata”, intorno ai 30 gradi;
 - **tempi e costi** della seconda fase della ricerca, ossia lo **studio clinico**: si prevede che questa seconda parte avrà tempi lunghi, dovuti in parte alla complessità del procedimento necessario per la approvazione dello studio clinico da parte del comitato etico di riferimento. Anche l’aspetto economico sarà probabilmente impegnativo.