



HORIZON

**INNOVAZIONE CLINICA
E STANDARD ASSISTENZIALI
IN EVOLUZIONE:**

una nuova fase nella gestione
dell'acondroplasia





HORIZON

INNOVAZIONE CLINICA E STANDARD ASSISTENZIALI IN EVOLUZIONE: una nuova fase nella gestione dell'acondroplasia

A cura di

Expert panel

Maria Francesca Bedeschi - SSD Genetica Medica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Mohamad Maghnie - Professore Ordinario di Pediatria, Responsabile Clinica Pediatrica ed Endocrinologia Istituto Gaslini, Università degli Studi di Genova - Genova

Roberta Onesimo - Direttore UOC Pediatria Generale, Fondazione Policlinico A Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

Bartolomeo Perrotta - Vicepresidente Acondroplasia-Insieme per crescere

Paolo Schincariol - Presidente Comitato Scientifico SIFACT; Già Direttore della Struttura Complessa Farmacia-ASUGI-Trieste

Angelo Selicorni - Presidente SIMGEPED, Direttore UOC Pediatria ASST Lariana

Marco Sessa - Presidente AISAC - Associazione per l'Informazione e lo Studio dell'Acondroplasia

Caterina Tedesco - Infermiera Pediatrica, UOC Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Gianluca Trifirò - Professore Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi di Verona

Malgorzata Waśniewska - Presidente SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica); Professore Ordinario di Pediatria, Università di Messina

Coordinamento editoriale

A cura di: **Sara Ferri** - Indicon S.r.l. Società Benefit

Con la revisione di: **Simona Regina** - Direttrice INN Lifes

Si prega di citare il report come segue: INN Lifes. Innovazione clinica e standard assistenziali in evoluzione: una nuova fase nella gestione dell'acondroplasia. Milano: Indicon S.r.l. Società Benefit; 2026.

DOI: 10.5281/zenodo.23000607.

ISBN: 9791298607538

Disclosure: Il presente elaborato è stato realizzato grazie al contributo non condizionante di Ascendis Pharma

Indice

Abbreviazioni	4
Lista delle tabelle e delle figure	5
Introduzione	6
Capitolo 1 - Acondroplasia: presa in carico e <i>follow-up</i> multidisciplinare “oltre la statura”	7
1.1 Periodo neonatale-prima infanzia	8
1.2 Età prescolare e scolare	8
1.3 Adolescenza	8
1.4 Età adulta	9
1.5 Comprendere l'acondroplasia	9
Capitolo 2 - Evoluzione del trattamento: passato, presente e futuro	11
2.1 Il passato: l'allungamento chirurgico degli arti	11
2.2 Il presente: la prima rivoluzione terapeutica	12
2.3 Il futuro: verso una nuova generazione di terapie	13
Capitolo 3 - Il cambio di paradigma: dal trattamento giornaliero al settimanale	15
Capitolo 4 - La transizione pediatrico-adulto: continuità della presa in carico	17
Capitolo 5 - La voce dei pazienti	19
5.1 Il ruolo delle Associazioni	19
Capitolo 6 - Accompagnare le famiglie: il valore dell'assistenza infermieristica nell'educazione terapeutica al trattamento farmacologico e nella gestione dell'acondroplasia	21
6.1 Un percorso integrato di educazione terapeutica e presa in carico	21
6.2 L'integrazione della terapia nella vita quotidiana	23
6.3 Coinvolgimento dell'intero nucleo familiare nel percorso di cura	23
6.4 Il valore della condivisione tra famiglie	23
Capitolo 7 - Identità, autostima e partecipazione sociale	25
Capitolo 8 - Innovazione farmacologica nelle malattie rare pediatriche: sfide regolatorie e di accesso	26
Capitolo 9 - Gestione ospedaliera e logistica di farmaci per malattie rare: il caso dell'acondroplasia	28
Conclusioni	30
Bibliografia	32

Abbreviazioni

ACH	Acondroplasia
A.I.C.	Autorizzazione all'immissione in commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
CNP	Peptide natriuretico di tipo C
EMA	Agenzia Europea dei Medicinali (<i>European Medicines Agency</i>)
FGFR3	Recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti (<i>Fibroblast Growth Factor Receptor 3</i>)
PASS	Studi di sicurezza post-autorizzativi (<i>Post-Authorisation Safety Studies</i>)
PAES	Studi di efficacia post-autorizzativi (<i>Post-Authorisation Efficacy Studies</i>)
PDTA	Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali
PEG	Polietilenglicole (<i>Polyethylene Glycol</i>)
RNMR	Registro Nazionale delle Malattie Rare
RWE	Evidenze del mondo reale (<i>Real-World Evidence</i>)
SSN	Servizio Sanitario Nazionale

Lista tabelle

Tabella 1 *Principali complicanze associate all'acondroplasia per fascia d'età*

8

Lista figure

Figura 1 *Team multidisciplinare ideale nella gestione dell'acondroplasia*

10

Figura 2 *Percorso di avvio del trattamento farmacologico presso l'Istituto Giannina Gaslini di Genova*

21

Figura 3 *Metodo "teach-back" utilizzato nell'educazione terapeutica al trattamento farmacologico*

22

Introduzione

L'acondroplasia rappresenta una delle condizioni genetiche rare più conosciute e al tempo stesso più complesse nella sua gestione clinica. Per lungo tempo, l'assistenza si è concentrata prevalentemente sulla prevenzione, sul monitoraggio e sul trattamento delle complicanze associate alla malattia, attraverso percorsi multidisciplinari che hanno migliorato in modo significativo la qualità delle cure e l'aspettativa di vita delle persone interessate. Oggi, tuttavia, l'acondroplasia sta attraversando una fase di profonda evoluzione.

I progressi della ricerca biologica e lo sviluppo delle prime terapie mirate stanno infatti modificando profondamente il paradigma assistenziale. Per la prima volta, la possibilità di intervenire sui meccanismi molecolari alla base della patologia apre prospettive che fino a pochi anni fa apparivano irraggiungibili. L'innovazione terapeutica non coincide però soltanto con la disponibilità di nuovi farmaci: essa solleva nuove domande, ridefinisce gli obiettivi della presa in carico e richiede una riflessione più ampia sul significato stesso della cura.

In questo contesto, l'acondroplasia non può più essere considerata esclusivamente attraverso la lente della crescita staturale. La sua gestione coinvolge dimensioni cliniche, funzionali, psicologiche, sociali e organizzative che accompagnano la persona lungo tutto il corso della vita. Ogni progresso scientifico deve quindi essere interpretato all'interno di una visione più ampia, che tenga conto dell'esperienza dei pazienti, dei bisogni delle famiglie e delle sfide che il servizio sanitario è chiamato ad affrontare.

È proprio in questa prospettiva che nasce il presente volume. L'obiettivo non è soltanto fornire un aggiornamento sullo stato dell'arte delle conoscenze scientifiche, ma favorire una riflessione condivisa su come l'innovazione possa essere tradotta in un beneficio concreto e duraturo per le persone che vivono con acondroplasia. Attraverso il contributo di specialisti, professionisti sanitari, rappresentanti delle associazioni e *stakeholder* coinvolti nel percorso di cura, il testo propone una lettura multidimensionale delle trasformazioni oggi in corso.

Il percorso prende avvio dal Capitolo 1, dedicato alle caratteristiche cliniche della condizione, alle sue complicanze e all'importanza di una presa in carico multidisciplinare lungo tutto l'arco della vita. Il Capitolo 2 ripercorre l'evoluzione delle strategie terapeutiche, dall'allungamento chirurgico degli arti alle più recenti terapie mirate e alle prospettive future della ricerca. Il Capitolo 3 approfondisce il possibile passaggio da trattamenti a somministrazione quotidiana a formulazioni settimanali, analizzandone le implicazioni per pazienti e famiglie. Il tema della continuità assistenziale è affrontato nel Capitolo 4, dedicato alla transizione dall'età pediatrica all'età adulta.

Accanto agli aspetti clinici e terapeutici, il volume dedica spazio all'esperienza delle persone con acondroplasia. Il Capitolo 5 propone la prospettiva dei pazienti e delle associazioni. Il Capitolo 6 evidenzia il ruolo dell'assistenza infermieristica e dell'educazione terapeutica nel supporto alle famiglie. Il Capitolo 7 approfondisce il tema dell'identità, dell'autostima e della partecipazione sociale, evidenziando il ruolo di sport, teatro e altre attività nella costruzione del benessere personale.

Infine, il volume amplia lo sguardo agli aspetti organizzativi e di sistema. Il Capitolo 8 affronta le sfide regolatorie e di accesso che accompagnano l'innovazione nelle malattie rare pediatriche, mentre il Capitolo 9 analizza il ruolo della farmacia ospedaliera e le implicazioni organizzative e logistiche legate alla gestione delle nuove terapie.

Questi contributi, nel loro insieme, più che raccontare l'arrivo di nuove terapie, descrivono l'evoluzione di un modello assistenziale, sempre più orientato alla personalizzazione e alla continuità assistenziale, alla partecipazione attiva dei pazienti e alla costruzione di percorsi sostenibili per il servizio sanitario. In questa prospettiva, la vera innovazione non consiste unicamente nel progresso farmacologico, ma nella capacità di integrare scienza, organizzazione e centralità della persona all'interno di una visione condivisa del futuro.

Capitolo 1

Acondroplasia: presa in carico e *follow-up* multidisciplinare “oltre la statura”

A cura di

Maria Francesca Bedeschi - SSD Genetica Medica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Roberta Onesimo - Direttore UOC Pediatria Generale, Fondazione Policlinico A Gemelli IRCCS – Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

L'acondroplasia (ACH) è la forma più comune di displasia scheletrica, con un'incidenza stimata tra 1 su 10.000 e 1 su 30.000 nati vivi, colpendo oltre 360.000 persone in tutto il mondo.¹⁻³ Si tratta di una malattia genetica rara causata da varianti patogenetiche del gene *FGFR3* (*Fibroblast Growth Factor Receptor*).³ In condizioni fisiologiche, il recettore FGFR3 svolge un ruolo chiave nella regolazione della crescita ossea; nell'ACH, la sua eccessiva attivazione impedisce la normale proliferazione e differenziazione dei condrociti rallentando la crescita scheletrica.⁴ La conseguenza più evidente è la bassa statura sproporzionata, caratterizzata da un ridotto accrescimento degli arti rispetto al tronco. Sono inoltre tipiche alcune

caratteristiche peculiari, tra cui la macrocefalia, la prominenza della fronte e la ridotta crescita della parte centrale del volto, la cifosi dorsale, l'iperlordosi lombare, la mano a tridente.^{3,5} A causa delle possibili comorbidità neurochirurgiche, ortopediche, respiratorie, audiologiche e metaboliche, l'ACH è oggi considerata una condizione multisistemica.^{5,6} La presa in carico precoce, idealmente al momento stesso della diagnosi, è un elemento fondamentale per ridurre le comorbidità associate.

Le principali manifestazioni cliniche e complicanze mediche associate all'ACH nelle diverse fasce d'età sono sintetizzate nella **Tabella 1** e vengono approfondite nei paragrafi successivi.

Tabella 1. Principali complicanze associate all'acondroplasia per fascia d'età

Fascia d'età	Principali problematiche mediche
Periodo neonatale e prima infanzia	• idrocefalo • stenosi del forame magno • compressione cervico-midollare • otiti ricorrenti e ipoacusia • disturbi respiratori nel sonno • ritardo motorio • cifosi dorsale
Età prescolare e scolare	• otiti ricorrenti e ipoacusia • disturbi del linguaggio • disturbi respiratori nel sonno • cifosi dorsale • iperlordosi lombare • <i>genu varum</i> • malocclusione dentaria • obesità • dolore
Adolescenza ed età adulta	• otiti ricorrenti e ipoacusia • disturbi respiratori nel sonno • stenosi del canale vertebrale • iperlordosi lombare • ridotta funzionalità e autonomia • difficoltà emotive e relazionali • obesità • dolore

1.1 Periodo neonatale-prima infanzia

In questa fase la complicità più temibile è data dalla **stenosi del forame magno**, nei casi più severi associata a compressione midollare e rischio di morte improvvisa.⁷ Poiché i segni e sintomi possono essere misconosciuti, il monitoraggio clinico in équipe multidisciplinare con un neurochirurgo esperto e l'esecuzione della risonanza magnetica all'encefalo e alla colonna cervicale nei primi mesi di vita riveste un ruolo fondamentale.⁷

Le caratteristiche scheletriche proprie dell'ACH favoriscono la presenza di **otiti ricorrenti**, più comunemente a carico dell'orecchio medio, e **ipoacusia trasmissiva** che può influenzare negativamente l'acquisizione del linguaggio.^{7,8}

Inoltre, la conformazione cranio-facciale caratteristica della condizione, associata al ridotto diametro delle vie aeree superiori, all'ipotonia e all'eventuale concomitanza di ipertrofia adenoidea e tonsillare, predispongono all'insorgenza di **disturbi respiratori del sonno**, la cui complicità più temibile è la sindrome delle apnee ostruttive del sonno, sempre meritevole di diagnosi tempestiva e trattamento.⁶ In questo contesto, *otorinolaringoiatra*, *audiologo*, *logopedista*, *pneumologo* contribuiscono all'identificazione precoce delle problematiche e alla definizione degli interventi più appropriati.⁷

L' **ipotonia**, la **lassità articolare** e le proporzioni corporee influenzano, inoltre, i tempi e le modalità di acquisizione delle principali tappe motorie, che vengono generalmente raggiunte più tardivamente rispetto alla popolazione generale.⁹ I lattanti possono, infatti, adottare strategie posturali e modalità di spostamento peculiari, funzionali alle loro caratteristiche fisiche.

Tra le manifestazioni muscolo-scheletriche più frequenti di questa età vi è la **cifosi dorso-lombare**, che tende a comparire durante l'acquisizione della posizione seduta⁷ ed è meritevole di valutazione da parte del *fisiatra* e *fisioterapista dell'età evolutiva* che rappresentano assieme al *neuropsichiatra infantile* le figure di riferimento per il monitoraggio dello sviluppo neuro-motorio del bambino e il supporto alla famiglia.

1.2 Età prescolare e scolare

Durante l'età prescolare e scolare acquisiscono particolare rilevanza le **manifestazioni ortopediche** che possono impattare sugli aspetti funzionali e sulla vita quotidiana. Tra queste, citiamo il **genu varum**, che può associarsi a un'andatura peculiare, ridotta resistenza allo sforzo e al cammino e dolore agli arti inferiori.⁷ Le deformità scheletriche possono influenzare la partecipazione alle attività sociali, contribuendo al *burden* funzionale della condizione, pertanto il loro monitoraggio andrebbe supportato dall'azione coordinata di *ortopedico*, *fisiatra* e *fisioterapista*.⁷

In questa fase della vita, inoltre, si dovrebbe prestare particolare attenzione a complicità quali la presenza di disturbo respiratorio ostruttivo nel sonno, le infezioni dell'orecchio medio, i disturbi dell'udito, coinvolgendo in équipe *l'otorinolaringoiatra*, *l'audiologo*, *il logopedista* e *lo pneumologo*.

In età scolare possono, inoltre, diventare più evidenti alcune **problematiche odontoiatriche**, tra cui malocclusioni, alterazioni del morso e disallineamento dentale, correlate alle caratteristiche cranio-facciali tipiche dell'acondroplasia.^{7,10} Sebbene la loro gravità possa variare considerevolmente da bambino a bambino, queste condizioni possono influenzare la funzione masticatoria e richiedere l'intervento di *odontoiatra* e *ortodontista* e, nelle situazioni più complesse, eventualmente del *chirurgo maxillo-facciale*.

1.3 Adolescenza

Con il passaggio all'adolescenza, le **problematiche ortopediche e funzionali** possono assumere un impatto crescente sull'autonomia, sulla mobilità e sulla partecipazione alla vita quotidiana. Il varismo può persistere o progredire durante la crescita e, nei casi significativi, associarsi a dolore, affaticabilità e limitazione della deambulazione e dell'attività fisica. La riduzione della mobilità e dell'attività sportiva possono favorire uno stile di vita più sedentario e contribuire all'incremento del peso. **Sovrappeso e obesità** possono aumentare il carico meccanico sull'apparato muscolo-scheletrico e contribuire a peggiorare le problematiche ortopediche, respiratorie e neurologiche già presenti.⁶ L'adolescenza rappresenta, pertanto, una fase importante per promuovere uno stile di vita attivo e abitudini alimentari equilibrate. Il coinvolgimento del *dietista/nutrizionista*, nell'ambito della presa in carico multidisciplinare, può aiutare l'adolescente e la sua famiglia nella gestione dell'eccesso ponderale e nell'acquisizione di comportamenti salutari sostenibili nel tempo.⁷

Un'altra caratteristica, inoltre, frequentemente osservata nell'acondroplasia è la **ridotta estensione del gomito** che, nei casi più gravi, può interferire con alcune attività quotidiane e con la cura personale.^{6,11} In questi casi, può quindi rendersi necessario il contributo di *fisiatra*, *fisioterapista* e *terapista occupazionale* per individuare strategie, ausili e soluzioni personalizzate utili a favorire la massima autonomia possibile dell'adolescente.⁷ Le limitazioni funzionali e la ridotta autonomia possono, inoltre, avere ripercussioni sulla percezione di sé e sulla partecipazione alle attività sociali. L'adolescenza rappresenta, infatti, una fase particolarmente delicata dal punto di vista emotivo e relazionale. Il confronto con i coetanei, le differenze fisiche, l'immagine corporea possono influenzare l'autostima e il **benessere psicologico**. In questo contesto, lo *psicologo* può offrire un supporto importante per

promuovere una positiva costruzione della propria identità e sostenere una piena partecipazione alla vita scolastica, sociale e relazionale.⁷

1.4 Età adulta

In questa fase il *follow-up* multispecialistico non va interrotto e dovrebbe essere mirato a preservare l'autonomia personale e a promuovere la piena partecipazione alla vita lavorativa, familiare e sociale. Per molte persone con ACH svolgere le comuni attività domestiche, guidare, gestire gli spostamenti a piedi o mantenere una piena partecipazione professionale possono diventare azioni impegnative a causa del **dolore cronico** e delle **limitazioni funzionali** associate alle problematiche muscolo-scheletriche degli arti e della colonna vertebrale.

Tra le complicanze più rilevanti la **stenosi del canale vertebrale** è una delle più frequenti e può manifestarsi con dolore lombosacrale, riduzione della forza e della sensibilità, parestesie agli arti inferiori, difficoltà nella deambulazione e ridotta resistenza allo sforzo.^{6,7} Alcune persone possono beneficiare di modifiche ai veicoli per la guida o di specifici ausili per mantenere una maggior **autonomia e partecipazione sociale**.

Un ulteriore aspetto rilevante è il controllo del peso corporeo. Il **sovrappeso e l'obesità** possono infatti contribuire al peggioramento delle problematiche ortopediche e neurologiche già presenti, aumentando il carico funzionale e aggravando sintomi come dolore e limitazione motoria.⁶ Un'alimentazione equilibrata e un'attività fisica regolare, adattata alle caratteristiche individuali, rappresentano elementi importanti della gestione a lungo termine e della riduzione del rischio cardiometabolico.¹²

Anche l'**ipoacusia** e i **disturbi respiratori nel sonno** possono persistere nell'età adulta e avere un impatto significativo sull'attività lavorativa e in ambito sociale.⁷ Per questo motivo, anche in età adulta risulta importante mantenere un *follow-up* multidisciplinare e individualizzato in modo da identificare precocemente eventuali complicanze e migliorare la **qualità di vita**.

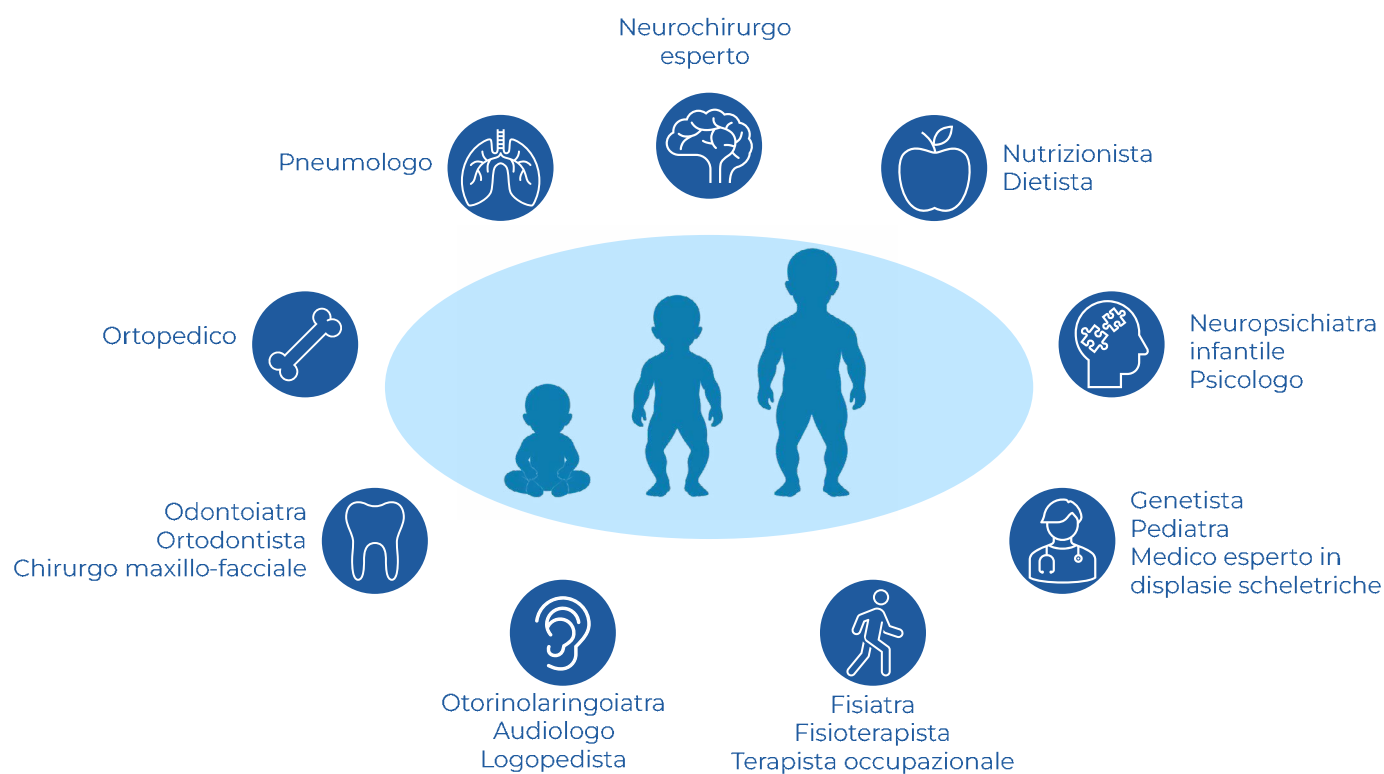
1.5 Comprendere l'acondroplasia

Le complicanze descritte evidenziano come l'acondroplasia sia una condizione complessa e multisistemica caratterizzata dal coinvolgimento di diversi apparati e da manifestazioni cliniche e complicanze che possono evolvere nel tempo.

A lungo la statura è stato l'unico marcatore dell'ACH, oggi sappiamo che comprendere i bisogni assistenziali dei soggetti con ACH significa **andare oltre la statura** e considerare l'insieme delle implicazioni cliniche, funzionali e psicosociali associate alla condizione.

Per questo motivo, è mandatorio garantire una diagnosi precoce e una **presa in carico multidisciplinare personalizzata (Figura 1)**, capace di integrare competenze diverse in funzione dell'età della persona e delle problematiche presenti. Fondamentale, in questo contesto, è la capacità di garantire **continuità delle cure** lungo tutto il percorso di vita. In quest'ottica, un modello organizzativo basato sulla collaborazione tra centri specialistici di riferimento e servizi territoriali può favorire una gestione più efficace di questa malattia rara. Il pediatra di libera scelta e, successivamente, il medico di medicina generale svolgono un ruolo fondamentale di raccordo tra persona, famiglia, specialisti e servizi territoriali, contribuendo a garantire continuità assistenziale e coordinamento delle cure nelle diverse fasi della vita.

Questa visione integrata della presa in carico assume oggi un significato ancora più rilevante alla luce dei progressi nella comprensione della fisiopatologia dell'acondroplasia e dello sviluppo di nuove strategie terapeutiche. L'introduzione di trattamenti *target* sta infatti contribuendo a ridefinire gli obiettivi dell'assistenza, orientandoli sempre più al miglioramento degli *outcome* clinici, funzionali e di qualità di vita.

Figura 1. Team multidisciplinare ideale nella gestione dell'acondroplasia

Capitolo 2

Evoluzione del trattamento: passato, presente e futuro

A cura di

Angelo Selicorni - *Presidente SIMGEPED, Primario UOC Pediatria Ospedale Sant'Anna Como, ASST Lariana*

Per molti anni la gestione dell'acondroplasia si è basata prevalentemente su programmi di *follow-up* multidisciplinari finalizzati alla prevenzione, al monitoraggio e al trattamento delle complicanze associate alla condizione, descritte nel Capitolo 1.

Sebbene questo modello abbia consentito importanti progressi assistenziali, le possibilità di intervenire direttamente sugli aspetti staturali e funzionali dell'acondroplasia sono a lungo rimaste limitate. In particolare, rimanevano ampiamente insoddisfatti alcuni bisogni legati all'autonomia e alla partecipazione alla vita quotidiana, che per molte persone con acondroplasia rappresentano una delle principali conseguenze della condizione.

Le recenti innovazioni terapeutiche hanno aperto nuove prospettive di intervento, segnando il passaggio dall'era dell'allungamento chirurgico degli arti all'introduzione delle prime terapie mirate e allo sviluppo di strategie farmacologiche sempre più avanzate.

2.1 Il passato: l'allungamento chirurgico degli arti

In assenza di terapie farmacologiche in grado di modificare il decorso della malattia, **l'allungamento chirurgico degli arti** ha rappresentato per molti anni l'unico intervento in grado di incidere direttamente sulla statura e, almeno in parte, sulla funzionalità delle persone con acondroplasia, risultando per molte famiglie una concreta opportunità per migliorare l'autonomia e favorire l'integrazione sociale.

La tecnica, sviluppata da Gavriil Ilizarov a metà del XX secolo, consente di aumentare progressivamente la lunghezza degli arti e di correggere alcune deformità associate, con possibili benefici sulla statura, sulla proporzionalità corporea e sulla funzionalità.¹³ Nel corso degli anni le metodiche chirurgiche si sono progressivamente evolute, affiancando ai tradizionali fissatori esterni, utilizzati per più di quarant'anni, dispositivi più recenti, come i chiodi endomidollari telescopici. Tuttavia, nel contesto italiano il loro utilizzo risulta attualmente meno consolidato rispetto ad altre realtà internazionali.¹⁴

Nel panorama italiano si sono sviluppate differenti strategie chirurgiche. La scuola di Lecco, associata all'esperienza di Catagni e collaboratori, tende a concentrare il trattamento in un numero limitato di procedure avviate in età più avanzata, mentre la scuola milanese prevede un inizio più precoce e una maggiore distribuzione degli interventi nel corso della crescita. Nonostante queste differenze, entrambe condividono gli stessi obiettivi di incremento staturale, miglioramento della proporzionalità corporea e dell'autonomia funzionale. La scelta del protocollo dipende dall'esperienza del centro, dalle caratteristiche del paziente e dalle preferenze della famiglia.¹⁴

Le evidenze più recenti confermano che l'allungamento degli arti può produrre guadagni staturali significativi. Una metanalisi pubblicata nel 2026, che ha incluso 14 studi e 1.149 pazienti con acondroplasia, ha riportato incrementi medi di 8,85 cm per il femore, 7,36 cm per la tibia e 8,38 cm per l'omero, associati a miglioramenti della proporzionalità corporea, della funzionalità e della qualità di vita, soprattutto nei pazienti sottoposti a programmi di allungamento multiplo.¹³ Tuttavia, tali risultati devono essere interpretati alla luce dell'elevato *burden* associato alla procedura. La stessa metanalisi ha evidenziato una durata media di fissazione di circa 7,7 mesi e un tasso complessivo di complicanze superiore al 50%.¹³ Le problematiche più frequentemente riportate comprendono infezioni, rigidità articolare, retrazioni muscolo-tendinee, sublussazioni articolari, deviazioni assiali, dolore persistente e ritardi di consolidazione ossea; più raramente possono verificarsi complicanze neurologiche o vascolari, soprattutto nei casi più complessi.^{13,14}

Per questo motivo, prima dell'intervento è necessario un percorso di valutazione che coinvolga il paziente e la famiglia negli aspetti clinici, neurologici e psicologici. L'intervento comporta infatti un lungo percorso ortopedico e riabilitativo, caratterizzato da controlli frequenti, fisioterapia intensiva e gestione delle possibili complicanze, con un impatto significativo sulla vita quotidiana del paziente e dei

caregiver. Una piena consapevolezza degli obiettivi raggiungibili, delle difficoltà del percorso e dei potenziali rischi risulta pertanto fondamentale nella fase decisionale. Inoltre, l'impegno richiesto dal trattamento può talvolta portare a concentrare l'attenzione quasi esclusivamente sugli aspetti ortopedici, riducendo il focus su altri elementi del *follow-up* dell'acondroplasia.¹⁴

Nonostante la complessità del percorso l'allungamento chirurgico degli arti ha rappresentato l'unica strategia disponibile per modificare in modo sostanziale gli aspetti staturali e funzionali dell'acondroplasia. L'introduzione delle prime terapie *disease-modifying* potrebbe modificare questo scenario, segnando una svolta nella storia del trattamento della condizione.

2.2 Il presente: la prima rivoluzione terapeutica

L'introduzione di **vosoritide** ha segnato una svolta storica nella gestione dell'acondroplasia. Per la prima volta è diventato disponibile un trattamento in grado di agire direttamente sul *pathway* biologico alterato dalla mutazione del gene *FGFR3*, spostando l'attenzione dalla sola gestione delle conseguenze cliniche alla possibilità di intervenire sulla fisiopatologia della condizione.¹⁵ Vosoritide è un analogo ricombinante modificato del peptide natriuretico di tipo C (CNP), una molecola coinvolta nella regolazione fisiologica della crescita ossea. Attraverso l'attivazione della via di segnalazione del CNP, il farmaco contrasta gli effetti dell'iperattivazione di *FGFR3* e promuove il processo di ossificazione endocondrale alterato nell'acondroplasia.^{15,16} Nello studio registrativo di fase III, il trattamento con vosoritide ha determinato un incremento medio della velocità di crescita annuale di circa 1,57 cm/anno rispetto al placebo.¹⁶ I dati di estensione a lungo termine hanno successivamente confermato la persistenza dell'effetto nel tempo e un aumento progressivo dell'altezza cumulativa rispetto alla storia naturale della condizione.^{17,18} Più recentemente, stanno emergendo evidenze anche riguardo a possibili benefici sulla proporzionalità corporea, suggerendo che gli effetti del trattamento possano estendersi oltre il solo incremento staturale e coinvolgere ulteriori aspetti clinicamente rilevanti.^{19,20}

L'impatto di vosoritide, tuttavia, non si è limitato agli aspetti clinici. Per molte famiglie l'arrivo di una terapia mirata ha rappresentato un cambiamento culturale profondo, trasformando la prospettiva con cui veniva affrontata l'acondroplasia e introducendo nuove aspettative riguardo al percorso di crescita del bambino. Questo ha determinato una crescente

attenzione verso gli aspetti terapeutici e ha modificato profondamente il dialogo tra famiglie e centri specialistici. L'interesse suscitato dal trattamento è stato particolarmente elevato anche tra famiglie di pazienti più grandi, a testimonianza delle forti aspettative generate dalla disponibilità della prima terapia mirata per l'acondroplasia.

Anche il percorso regolatorio del farmaco riflette questa evoluzione. Dopo l'approvazione iniziale da parte dell'EMA nel 2021 per i bambini con cartilagini di accrescimento aperte a partire dai 2 anni di età, l'indicazione è stata successivamente estesa ai lattanti a partire dai 4 mesi, rafforzando ulteriormente il ruolo della diagnosi precoce e della presa in carico specialistica fin dalle prime fasi della crescita.²¹ La possibilità di iniziare il trattamento nei primi mesi di vita ha aperto nuove prospettive di ricerca. Intervenire in una fase dello sviluppo scheletrico precedentemente non raggiungibile dal punto di vista terapeutico potrebbe infatti ampliare l'impatto del trattamento rispetto a quanto osservato nei pazienti che hanno iniziato la terapia in età più avanzata. Tuttavia, poiché gran parte delle evidenze attualmente disponibili deriva proprio da bambini trattati dopo i primi anni di vita, saranno necessari *follow-up* più prolungati per comprendere appieno gli effetti di un'esposizione terapeutica protratta durante gran parte della crescita. È proprio in questa popolazione che si concentrano oggi le aspettative riguardo alla capacità del trattamento di modificare più profondamente l'evoluzione clinica della condizione.

Oggi l'effetto di vosoritide sulla crescita lineare è ben documentato e gli studi disponibili mostrano risultati incoraggianti anche in termini di proporzionalità corporea²⁰, uno degli *outcome* di maggiore interesse, sia per le sue potenziali implicazioni funzionali sia per il suo impatto sulla percezione corporea e sulla qualità di vita. Rimane invece ancora da chiarire in quale misura il trattamento possa influenzare anche altre manifestazioni cliniche dell'acondroplasia. Tra gli aspetti attualmente oggetto di studio rientrano lo sviluppo cranio-facciale, le problematiche respiratorie, le deformità degli arti inferiori e alcune delle principali complicanze scheletriche e neurologiche della condizione.

In questo contesto, l'introduzione di una terapia *disease-modifying* non sostituisce il *follow-up* multidisciplinare ma, al contrario, ne aumenta l'importanza. L'attenzione verso il trattamento farmacologico non deve infatti far perdere di vista il monitoraggio delle numerose complicanze e comorbidità che continuano a caratterizzare la storia naturale dell'acondroplasia. La raccolta sistematica di dati longitudinali e di evidenze di *real-*

world sarà infatti fondamentale per comprendere il reale impatto del trattamento sull'evoluzione clinica dell'acondroplasia e sui diversi domini funzionali della presa in carico.

Le nuove terapie hanno inoltre riaperto il dibattito sul ruolo dell'allungamento chirurgico degli arti nella gestione dell'acondroplasia. Allo stato attuale delle conoscenze non esistono controindicazioni all'associazione tra trattamento farmacologico e chirurgico e la disponibilità di una terapia mirata potrebbe modificare nel tempo le indicazioni, la tempistica e il numero di interventi necessari. È stato infatti ipotizzato che un trattamento iniziato precocemente possa ridurre il ricorso ad alcune procedure o consentirne una rimodulazione nel corso della crescita.¹⁴ Le prime evidenze di *real-world* stanno iniziando a esplorare questa possibilità. Uno studio multicentrico italiano ha descritto le prime esperienze di integrazione tra vosoritide e chirurgia di allungamento in pazienti pediatrici con acondroplasia.²² Sebbene i dati siano ancora preliminari, il lavoro suggerisce la fattibilità dell'associazione tra le due strategie terapeutiche e sottolinea la necessità di ulteriori studi per definire il ruolo che la chirurgia potrà mantenere nell'era delle terapie *disease-modifying*.²²

Di conseguenza, l'approccio attuale tende sempre meno a contrapporre trattamento farmacologico e trattamento chirurgico come opzioni alternative. La crescente disponibilità di strumenti terapeutici differenti apre infatti la strada a percorsi di cura sempre più personalizzati, nei quali la scelta delle strategie più appropriate tiene conto delle caratteristiche cliniche del paziente, dell'età, degli obiettivi funzionali e delle preferenze della famiglia.

2.3 Il futuro: verso una nuova generazione di terapie

Sebbene l'introduzione di vosoritide abbia rappresentato la prima vera rivoluzione terapeutica nell'acondroplasia, il panorama terapeutico continua a evolversi rapidamente. Negli ultimi anni è infatti emersa l'importanza di aspetti che affiancano l'efficacia clinica, tra cui la sostenibilità del trattamento nel lungo periodo, l'aderenza terapeutica e l'integrazione della terapia nella quotidianità del paziente e della famiglia.

Tra le innovazioni più promettenti figura **navepegritide**, una formulazione *long-acting* del peptide natriuretico di tipo C (CNP) a somministrazione settimanale. Pur condividendo con vosoritide il medesimo razionale biologico, navepegritide è stato sviluppato per ottimizzare le caratteristiche farmacocinetiche degli analoghi

del CNP. La molecola è infatti ottenuta mediante pegilazione, una strategia che prevede la coniugazione con polietilenglicole (PEG) e che consente di aumentarne la stabilità, rallentarne la *clearance* e prolungarne l'emivita. Grazie a queste proprietà, navepegritide mantiene l'attività biologica per periodi più lunghi rispetto a vosoritide, rendendo possibile una somministrazione settimanale.²³ Lo sviluppo di navepegritide rappresenta una delle più rilevanti evoluzioni recenti delle terapie per l'acondroplasia. Se vosoritide ha dimostrato per la prima volta la possibilità di intervenire farmacologicamente sul *pathway* coinvolto nella crescita ossea, navepegritide testimonia il tentativo di ottimizzare ulteriormente questa strategia attraverso molecole caratterizzate da una maggiore durata d'azione e da proprietà farmacocinetiche più favorevoli. Oltre a questi aspetti, la riduzione della frequenza di somministrazione rappresenta un ulteriore elemento di interesse clinico e assistenziale, particolarmente rilevante nel contesto di trattamenti iniziati in età molto precoce. I dati clinici finora disponibili hanno mostrato risultati incoraggianti in termini di crescita lineare^{23,24}, mentre una recente metanalisi degli analoghi del CNP suggerisce un'efficacia complessivamente comparabile a quella osservata con vosoritide, pur in assenza di studi comparativi diretti.²⁵ Oltre agli effetti sulla crescita lineare, le evidenze disponibili suggeriscono che navepegritide possa influenzare anche altri aspetti clinicamente rilevanti. Nello studio registrativo sono stati infatti osservati miglioramenti di alcuni parametri scheletrici correlati all'allineamento degli arti inferiori, indicando un possibile effetto favorevole sullo sviluppo muscolo-scheletrico complessivo.²⁴ Gli autori ipotizzano che tali modificazioni possano contribuire, nel tempo, a ridurre il sovraccarico articolare e le conseguenze funzionali a esso correlate. Sono inoltre emersi segnali positivi sul piano della funzionalità fisica e della qualità di vita, particolarmente evidenti nei bambini con un maggiore impatto funzionale della malattia al momento dell'inizio del trattamento.²⁴ Queste osservazioni suggeriscono che i benefici della terapia potrebbero estendersi a dimensioni rilevanti dell'esperienza quotidiana della malattia e non limitarsi alla sola crescita lineare. Saranno tuttavia necessari ulteriori dati di *follow-up* e di *real-world* per chiarire se e in quale misura tali effetti si traducano in vantaggi clinicamente significativi nel lungo periodo rispetto alle formulazioni attualmente disponibili.

Oltre alle terapie basate sul *pathway* del CNP, sono attualmente in sviluppo ulteriori approcci terapeutici. Tra questi, merita particolare attenzione **infigratinib**, una piccola molecola

a somministrazione orale appartenente alla classe degli inibitori di FGFR3. A differenza degli analoghi del CNP, il farmaco agisce direttamente sul recettore FGFR3, bersaglio molecolare centrale nella fisiopatologia dell'acondroplasia. I risultati dello studio di fase III hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della velocità di crescita rispetto al placebo (+1,74 cm/anno), aprendo nuove prospettive per lo sviluppo di terapie non iniettabili nell'acondroplasia.²⁶

Accanto allo sviluppo di nuove molecole, la ricerca sta iniziando a esplorare anche il potenziale delle **strategie terapeutiche combinate**. La disponibilità di farmaci che agiscono in punti differenti del *pathway* coinvolto nell'acondroplasia ha infatti portato a ipotizzare possibili effetti additivi o sinergici derivanti dall'associazione di più trattamenti. Tra le strategie attualmente discusse figurano anche eventuali combinazioni tra terapie mirate al *pathway* di FGFR3 e altri trattamenti in grado di influenzare la crescita scheletrica, come l'ormone della crescita, sebbene tali approcci siano ancora nelle fasi iniziali di studio e non dispongano al momento di evidenze sufficienti per un'applicazione clinica.

Nel complesso, il futuro della terapia dell'acondroplasia sarà probabilmente caratterizzato da una crescente **diversificazione delle strategie disponibili** e da una migliore comprensione degli effetti a lungo termine dei trattamenti. I prossimi anni saranno fondamentali per chiarire l'impatto degli interventi iniziati in epoca molto precoce, definire il ruolo delle formulazioni *long-acting*, valutare il contributo delle terapie orali e comprendere se approcci combinati possano offrire benefici aggiuntivi. Più che verso la ricerca di una singola soluzione terapeutica, il campo si sta progressivamente orientando verso un modello di cura sempre più articolato, personalizzabile e adattato alle caratteristiche del singolo paziente.

Capitolo 3

Il cambio di paradigma: dal trattamento giornaliero al settimanale

A cura di

Mohamad Maghnie - Professore Ordinario di Pediatria, Responsabile Clinica Pediatrica ed Endocrinologia Istituto Gaslini, Università degli Studi di Genova - Genova

Nelle terapie pediatriche croniche, l'efficacia clinica rappresenta soltanto una delle componenti del beneficio complessivo. Quando un trattamento viene iniziato nei primi anni di vita e proseguito per gran parte della crescita, assumono un'importanza altrettanto rilevante la sostenibilità nel tempo, l'aderenza e l'impatto sulla quotidianità del bambino e della famiglia. In questa prospettiva, il passaggio da una somministrazione giornaliera a una settimanale non costituisce una semplice modifica del calendario terapeutico, ma una potenziale evoluzione del modello di cura. La riduzione della frequenza delle iniezioni può diminuire il *burden* terapeutico e favorire una migliore integrazione del trattamento nella vita familiare, scolastica e sociale, pur richiedendo una valutazione rigorosa dell'efficacia, della sicurezza e dell'aderenza nel lungo periodo.

Vosoritide richiede una somministrazione sottocutanea quotidiana per periodi prolungati.²⁷ L'impatto di questa modalità è eterogeneo. Alcuni bambini e alcune famiglie la inseriscono stabilmente nella propria routine, mentre per altri il timore dell'ago, l'attesa dell'iniezione, l'opposizione del bambino o la necessità di organizzare ogni giornata intorno alla terapia possono rappresentare un *burden* rilevante. Le reazioni locali tendono generalmente a ridursi nel tempo e raramente costituiscono una barriera clinica significativa; ciò non elimina, tuttavia, la dimensione esperienziale della somministrazione quotidiana.²⁸ La tollerabilità clinica e l'accettabilità della terapia sono quindi concetti correlati, ma non sovrapponibili.

L'esperienza maturata con altri trattamenti pediatrici iniettabili di lunga durata, in particolare con l'ormone della crescita, mostra che la frequenza giornaliera può diventare una delle principali barriere all'aderenza, con possibili conseguenze sugli *outcome* clinici.²⁹ Il carico non riguarda esclusivamente il paziente in quanto coinvolge genitori e *caregiver*, richiede pianificazione durante viaggi, attività scolastiche e soggiorni fuori casa e può generare conflitti ripetuti intorno alla somministrazione. Nel lungo periodo può

instaurarsi una vera *fatigue* terapeutica, anche dopo una fase iniziale di buona motivazione.

L'adolescenza costituisce un passaggio particolarmente delicato. La progressiva autonomia e la minore supervisione genitoriale possono aumentare il rischio di dosi omesse e di interruzioni non condivise, con potenziali ripercussioni sugli esiti finali di crescita e funzione. Per questo motivo l'aderenza dovrebbe essere esplorata regolarmente e senza un approccio colpevolizzante, distinguendo le difficoltà tecniche, emotive, familiari e organizzative.

La **sostenibilità della terapia** assume un significato ancora maggiore nell'acondroplasia, perché il trattamento farmacologico si inserisce in un percorso assistenziale già complesso. Nei primi anni di vita il bambino può essere sottoposto a controlli neurologici, respiratori, ortopedici e otorinolaringoiatrici, oltre che a indagini dedicate alla stenosi del forame magno, alla compressione cervico-midollare e ai disturbi respiratori nel sonno.⁷ Agli accessi sanitari si aggiungono le esigenze scolastiche, le limitazioni pratiche, la dipendenza funzionale e, in alcuni casi, lo stigma e l'iperprotezione familiare. Ridurre il carico evitabile di una singola componente del trattamento può quindi avere un valore che va oltre la comodità e contribuire a preservare energie e attenzione per l'intero programma di cura multidisciplinare.

In questo scenario, una terapia a somministrazione settimanale può rappresentare un'evoluzione rilevante, come suggerisce anche l'esperienza maturata con le formulazioni *long-acting* dell'ormone della crescita.³⁰ Il passaggio da 365 a circa 52 iniezioni all'anno riduce in modo sostanziale il numero di occasioni in cui il bambino e la famiglia devono confrontarsi con la procedura. Il possibile beneficio comprende una **minore medicalizzazione della quotidianità**, una maggiore facilità nella gestione di scuola, viaggi e attività sociali e una riduzione dei conflitti legati all'iniezione. Una frequenza inferiore non garantisce automaticamente una migliore aderenza: la dose settimanale dimenticata pesa più di una singola dose giornaliera e richiede routine,

promemoria e istruzioni chiare per la gestione delle omissioni. Il vantaggio reale dovrà pertanto essere dimostrato attraverso studi di *real-world* che valutino persistenza, aderenza e qualità di vita, oltre agli *outcome* di crescita.

Per navepegritide, il possibile valore del regime settimanale non risiede esclusivamente nella riduzione della frequenza di somministrazione. La progettazione farmacocinetica mira a ottenere un rilascio graduale e un'esposizione più stabile nel tempo, limitando i picchi plasmatici; ciò potrebbe tradursi in una migliore tollerabilità, anche rispetto agli effetti emodinamici correlati al farmaco, quali vasodilatazione e ipotensione.²³ Questi vantaggi potenziali devono tuttavia essere distinti da quelli già dimostrati. La maggiore praticità del regime e il razionale farmacocinetico sono elementi promettenti, ma la loro rilevanza clinica richiede conferme mediante confronti appropriati e *follow-up* prolungati.

La scelta tra una terapia quotidiana e una settimanale non dovrebbe quindi essere presentata come una decisione automaticamente favorevole all'opzione meno frequente. Pazienti *naïve*, bambini già stabilmente trattati e adolescenti con crescente autonomia possono attribuire un peso diverso a efficacia, sicurezza, numero di iniezioni e familiarità con il dispositivo. Un paziente con buona risposta, ottima aderenza e una routine consolidata può preferire la continuità; un altro può considerare decisiva la riduzione delle somministrazioni. Anche lo *switch* verso il regime settimanale dovrebbe essere accompagnato da obiettivi espliciti e da una rivalutazione programmata di crescita, tollerabilità, aderenza e soddisfazione. In alcuni casi il ritorno alla terapia giornaliera può essere una scelta ragionevole e non un fallimento. La **personalizzazione** consiste precisamente nella possibilità di adattare il regime a età, preferenze, risposta clinica, contesto familiare e sostenibilità nel lungo periodo.

Le famiglie si chiedono frequentemente se la maggiore praticità della somministrazione settimanale si accompagni a un'efficacia e a una sicurezza comparabili a quelle della terapia giornaliera. Per vosoritide sono disponibili dati consolidati di efficacia e tollerabilità e iniziano ad accumularsi evidenze di *"real-world"*.³¹ Per le formulazioni *long-acting*, i risultati a breve e medio termine sono promettenti, ma restano più limitati i dati sull'esposizione prolungata, sugli eventi avversi rari e sugli *outcome* diversi dalla velocità di crescita. Una comunicazione equilibrata deve quindi distinguere ciò che è dimostrato da ciò che è atteso, evitando sia di ridurre il confronto alla sola frequenza delle iniezioni sia di attribuire

automaticamente alla maggiore durata d'azione una superiorità complessiva. La decisione condivisa richiede che benefici, incertezze e priorità familiari siano discussi in modo trasparente e rivalutati nel tempo.⁷

Nel complesso, il passaggio dal trattamento quotidiano a quello settimanale può segnare un cambio di paradigma soprattutto nell'esperienza della cura. Il suo valore non può essere misurato soltanto in centimetri guadagnati, ma deve comprendere aderenza, persistenza, *burden* delle iniezioni, qualità di vita del bambino e della famiglia e integrazione della terapia nella vita reale. La disponibilità di regimi differenti amplia la possibilità di una scelta realmente condivisa; al tempo stesso rende necessario un monitoraggio rigoroso, capace di verificare nel singolo paziente se la maggiore praticità si traduca in un beneficio clinico ed esperienziale duraturo.

Capitolo 4

La transizione pediatrico-adulto: continuità della presa in carico

A cura di

Malgorzata Wasniewska - *Presidente SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica); Professore Ordinario di Pediatria, Università di Messina*

Attualmente per l'acondroplasia non esiste un percorso di transizione dall'assistenza pediatrica a quella dell'adulto. Tuttavia, si sta lavorando alla costruzione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) condivisi per le malattie rare, con l'obiettivo di sviluppare modelli strutturati successivamente adattabili alle singole condizioni. Questo approccio segue una direzione già intrapresa in altri ambiti, come quello endocrinologico, dove le recenti linee guida congiunte della Società Europea di Endocrinologia Pediatrica (ESPE) e della Società Europea di Endocrinologia (ESE) hanno proposto un modello generale per la transizione, concepito come una struttura di riferimento personalizzabile in funzione delle specifiche esigenze cliniche e assistenziali delle diverse patologie.³²

La transizione pediatrico-adulto rappresenta un momento estremamente rilevante, ma nella pratica clinica risulta ancora troppo poco preparato. Non esiste un'età universalmente definita per il passaggio, che dipende invece in misura significativa dal grado di preparazione (*readiness*) del paziente a integrarsi nella gestione dell'età adulta. Per questo, la transizione deve essere intesa come un processo graduale, che richiede una **preparazione precoce e progressiva del paziente pediatrico**. L'obiettivo è favorire un trasferimento progressivo delle responsabilità assistenziali, affinché il paziente sviluppi una piena consapevolezza della propria patologia e diventi protagonista attivo della sua gestione. Questo comporta la costruzione di competenze specifiche negli adolescenti e nelle persone coinvolte nella loro cura per affrontare il percorso di transizione. Risulta pertanto fondamentale sviluppare conoscenza della malattia, capacità di autogestione e maturità emotiva, oltre a valutare costantemente il livello di preparazione per identificare eventuali lacune e attivare interventi educativi mirati. In questo processo, gli adolescenti devono essere messi nelle condizioni di riconoscere i segnali di possibili complicanze e di gestire in modo adeguato la propria salute, ricevendo il supporto necessario per garantire un *follow-up* coerente con le loro esigenze individuali.⁷ La preparazione deve

iniziare già durante l'adolescenza precoce (circa 11-12 anni) e proseguire fino al completamento del percorso in età adulta.

Nel caso dell'acondroplasia, la transizione è fortemente influenzata anche dalle opzioni terapeutiche disponibili. In età pediatrica, il paziente può accedere al trattamento chirurgico ortopedico per l'allungamento degli arti o alla terapia farmacologica; tuttavia, queste possibilità non sempre vengono intraprese o completate e in età adulta non sono disponibili opzioni terapeutiche specifiche per la crescita. Di conseguenza, il paziente adulto necessita principalmente di un monitoraggio e di un trattamento mirato delle complicanze, in particolare di quelle scheletriche e metaboliche. In questo quadro, l'endocrinologo rappresenta spesso la figura specialistica di riferimento, soprattutto per il *follow-up* delle comorbidità associate, come l'obesità, frequentemente correlata alla ridotta mobilità tipica dell'acondroplasia. Proprio per questo, diventa fondamentale promuovere già in età pediatrica uno stile di vita attivo e una corretta alimentazione, in linea con le raccomandazioni dell'*International Consensus Statement* sulla diagnosi, sulla gestione multidisciplinare e sulla presa in carico lungo tutto l'arco della vita delle persone con acondroplasia³, anche attraverso il coinvolgimento di specialisti in nutrizione e professionisti dell'attività motoria, in grado di orientare verso attività fisiche adeguate senza sovraccaricare le articolazioni.

Un aspetto particolarmente rilevante riguarda l'impatto delle opzioni terapeutiche sulla presa in carico. In assenza di terapie farmacologiche, come accadeva in passato quando il trattamento era limitato all'intervento chirurgico, molti pazienti interrompevano il *follow-up* già in età pediatrica. Al contrario, la disponibilità attuale di terapie farmacologiche ha favorito il rientro dei pazienti nei centri specialistici, rafforzando la continuità assistenziale e ampliando l'attenzione clinica alle molteplici complicanze dell'acondroplasia.

Grazie al coinvolgimento di più specialisti, questo ha determinato una presa in carico più completa che

non si limita al solo monitoraggio della crescita ma comprende anche la prevenzione, l'identificazione e il trattamento delle comorbidità, promuovendo una gestione complessiva della salute.

Nonostante ciò, la transizione rimane associata a un significativo rischio di perdita al *follow-up*. Le principali criticità individuate riguardano la mancanza di percorsi strutturati e di cure coordinate, la carenza di specialisti dell'adulto con esperienza specifica, la scarsa conoscenza della progressione naturale dell'acondroplasia e la difficoltà di individuare i centri di riferimento.³³ Anche fattori organizzativi come disponibilità, accessibilità e vicinanza delle strutture contribuiscono alla riduzione dell'aderenza ai controlli.³³ Da questo punto di vista, l'organizzazione dei servizi rappresenta un elemento determinante: l'esperienza evidenzia che la presenza dell'endocrinologo pediatrico e di quello dell'adulto nello stesso centro facilita il passaggio e riduce sensibilmente il rischio di *dropout*. Al contrario, la necessità di spostamenti tra strutture diverse aumenta la probabilità di perdita del paziente lungo il percorso.

Per favorire una presa in carico efficace anche durante il passaggio all'età adulta è necessario un **approccio collaborativo basato su un'organizzazione strutturata**. Sebbene non sempre disponibile nella pratica clinica, la presenza di un team multidisciplinare rappresenta un elemento fondamentale per rispondere alla complessità dei bisogni del paziente.⁷ In questo contesto assumono particolare importanza figure di coordinamento come il *case manager* e il *patient navigator*. Il primo favorisce la comunicazione e l'integrazione tra i diversi professionisti coinvolti nella cura, mentre il secondo accompagna il paziente e la famiglia nell'accesso ai servizi e nel mantenimento dell'aderenza al percorso assistenziale, contribuendo a limitare il rischio di perdita al *follow-up* durante la transizione.

In termini operativi, un percorso di transizione efficace dovrebbe prevedere alcuni elementi fondamentali: l'educazione precoce del paziente, il *follow-up* regolare in età pediatrica, l'avvio di visite congiunte con lo specialista dell'adulto a partire dai 17-18 anni e il coinvolgimento del medico di medicina generale. Durante questa fase, è inoltre importante predisporre un **documento di sintesi clinica**, per esempio una lettera redatta dal medico pediatra, contenente i principali elementi dell'anamnesi, la storia clinica del paziente, le terapie effettuate e le indicazioni per il *follow-up*.³² Tale documentazione, insieme alla condivisione della cartella clinica, favorisce il trasferimento delle informazioni tra i professionisti coinvolti e contribuisce a garantire continuità e chiarezza nella presa in carico.

Nel complesso, la transizione deve essere considerata come un processo strutturato e continuo, che richiede preparazione, coordinamento e un'organizzazione integrata. Solo in questo modo è possibile ridurre il rischio di frammentazione della presa in carico e assicurare una gestione efficace del paziente anche in età adulta.

Capitolo 5

La voce dei pazienti

A cura di

Marco Sessa - Presidente AISAC - Associazione per l'Informazione e lo Studio dell'Acondroplasia

AISAC Associazione per l'Informazione e lo Studio dell'Acondroplasia è un'associazione di promozione sociale fondata nel 1987 da un gruppo di genitori. Affianca le persone con acondroplasia e le loro famiglie attraverso attività di informazione, supporto, tutela dei diritti e promozione di una presa in carico multidisciplinare, collaborando con professionisti, istituzioni e centri di riferimento a livello nazionale e internazionale.

Convivere con l'acondroplasia nella vita quotidiana significa per molte persone confrontarsi non tanto con la malattia in sé, quanto con il modo in cui essa viene percepita e riflessa dallo sguardo degli altri. Le difficoltà emergono infatti più dal contesto sociale e culturale che dalla patologia stessa, incidendo in particolare sulla dimensione dell'immagine e dell'identità. Nonostante si tratti di una condizione rara, l'acondroplasia è ampiamente presente nell'immaginario collettivo attraverso rappresentazioni stereotipate, che spaziano dai contesti artistici e narrativi alla cultura popolare, e che tendono a definire la persona non come individuo, ma come rappresentazione. Ne deriva una sfida quotidiana che consiste nel passare **da personaggio a persona**, in un costante confronto con uno sguardo esterno che espone a stigma, presa in giro e marginalizzazione. Questo produce una pressione sociale persistente e una fatica esistenziale che accompagna il percorso di crescita, incidendo profondamente sulla qualità di vita, sulla costruzione dell'identità personale e sui processi di integrazione nei contesti relazionali, scolastici e sociali.

La dimensione sociale e culturale assume quindi un ruolo determinante, influenzando non solo l'esperienza quotidiana, ma anche le scelte e le aspettative, comprese quelle legate alle opzioni terapeutiche. Questo aspetto condiziona direttamente il modo in cui queste vengono percepite: la disponibilità di un trattamento farmacologico, in alternativa a un approccio storicamente basato su interventi chirurgici, ha infatti contribuito a generare aspettative molto elevate da parte dei genitori e dei *caregiver*, che possono attribuire alla terapia un significato di cambiamento sostanziale della condizione, anche in termini di integrazione sociale. Al contrario, i pazienti, soprattutto in età adolescenziale, sviluppano spesso una maggiore consapevolezza del fatto che tali interventi non siano in grado di risolvere i principali problemi vissuti, che restano prevalentemente di

natura sociale e relazionale. A questa dimensione si aggiunge un impatto rilevante sull'intero nucleo familiare, spesso meno visibile ma altrettanto significativo. Le modalità attuali di trattamento, che prevedono una somministrazione quotidiana e la necessità di mantenere la catena del freddo, introducono vincoli concreti nella vita di tutti i giorni. Attività come viaggi, gite scolastiche o momenti ricreativi devono essere pianificate con attenzione o, in alcuni casi, risultano limitate dalle esigenze terapeutiche. La gestione della terapia influisce quindi non solo sul paziente, ma sull'organizzazione e sull'equilibrio della famiglia nel suo complesso, coinvolgendo direttamente anche fratelli e sorelle nelle rinunce e negli adattamenti richiesti. La possibilità di passare a una somministrazione settimanale viene pertanto percepita come un cambiamento concreto: diminuire la frequenza delle iniezioni può restituire spazi di autonomia e libertà, facilitare la partecipazione alla vita sociale e ridurre il condizionamento della terapia sulla quotidianità.

5.1 Il ruolo delle Associazioni

Il ruolo delle associazioni pazienti è profondamente cambiato negli ultimi anni, passando da una funzione prevalentemente rappresentativa a una partecipazione attiva nella costruzione dei percorsi di cura e nei processi decisionali. Questo implica un progressivo rafforzamento delle competenze tecniche, organizzative e regolatorie, indispensabili per dialogare con le istituzioni con un reale allineamento sul piano delle competenze. Far parte di un'associazione di pazienti non rappresenta quindi più soltanto un impegno volontario, ma richiede un livello crescente di professionalizzazione e lo sviluppo di competenze specifiche, necessarie per comprendere e affrontare la complessità dei processi regolatori e decisionali. Allo stesso tempo, le associazioni continuano a svolgere un ruolo fondamentale di accompagnamento diretto alle famiglie, attraverso servizi che includono assistenza

psicologica, legale, informativa e formativa. Questa duplice funzione, di **accompagnamento e rappresentanza**, richiede una crescente strutturazione interna e la capacità di operare in modo coordinato su più livelli. Nel campo delle malattie rare, caratterizzate da una limitata numerosità e da una crescente dimensione sovranazionale, diventa inoltre necessario superare una logica esclusivamente locale, sviluppando iniziative con una valenza almeno nazionale, se non europea. Solo in questo modo è possibile dare visibilità ai problemi concreti, in particolare a quelli legati all'accesso alle terapie. In questa evoluzione, le associazioni sono chiamate ad assumere un **ruolo sempre più proattivo**: non è più sufficiente segnalare le criticità, ma diventa essenziale contribuire alla costruzione delle soluzioni insieme alle istituzioni. Ciò richiede la capacità di comprendere i vincoli del servizio sanitario e di proporre interventi non solo efficaci, ma anche sostenibili. In particolare, la formulazione di proposte concrete e attuabili, con un impatto economico contenuto e basate su modelli organizzativi efficienti e replicabili, rappresenta un elemento chiave per rendere il dialogo credibile e produttivo, rafforzando il ruolo delle associazioni come partner attivi nella definizione dei percorsi assistenziali.

Capitolo 6

Accompagnare le famiglie: il valore dell'assistenza infermieristica nell'educazione terapeutica al trattamento farmacologico e nella gestione dell'acondroplasia

A cura di

Caterina Tedesco - Infermiera pediatrica, UOC Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

6.1 Un percorso integrato di educazione terapeutica e presa in carico

Un percorso integrato di educazione e presa in carico precede e accompagna ogni fase della gestione dell'acondroplasia. L'avvio di una terapia, infatti, non coincide semplicemente con la prescrizione di un farmaco, ma richiede un percorso di preparazione condiviso che coinvolga attivamente il bambino, la famiglia e il team clinico, promuovendo una piena consapevolezza dei benefici attesi, dell'impegno richiesto e delle modalità di integrazione del trattamento nella quotidianità. Il modello di seguito descritto è stato sviluppato presso l'Istituto Giannina Gaslini di Genova a partire da settembre 2022, anticipando le raccomandazioni internazionali sulla gestione del trattamento per l'acondroplasia pubblicate nel 2025²⁸ con l'obiettivo di accompagnare pazienti e famiglie lungo tutto l'iter terapeutico³⁴, riducendo il carico legato alla condizione e al trattamento. Si configura come un vero e proprio **"patient journey"** che integra supporto psicologico,

empowerment, multidisciplinarietà e continuità assistenziale. Non si tratta di un protocollo rigido, ma di una struttura flessibile, adattabile ai singoli pazienti e ai diversi contesti organizzativi, in linea con l'eterogeneità della presa in carico dell'acondroplasia, che può variare tra i centri in funzione dei percorsi adottati, delle risorse disponibili, dell'organizzazione dei team e dell'esperienza maturata. Nonostante queste differenze, non cambia il principio di fondo: il successo del trattamento dipende tanto dalla terapia quanto dalla preparazione della famiglia.

Il percorso, illustrato in **Figura 2**, si articola in una fase domiciliare e una fase ospedaliera. La fase domiciliare ha inizio con l'identificazione e il contatto dei pazienti eleggibili al trattamento e include la richiesta di eseguire una valutazione cardiologica completa, comprensiva di ecocardiogramma, elettrocardiogramma e monitoraggio pressorio. Segue un colloquio telefonico finalizzato a presentare il percorso terapeutico, rispondere ai dubbi delle famiglie e programmare il ricovero di tre giorni previsto per l'avvio della terapia.

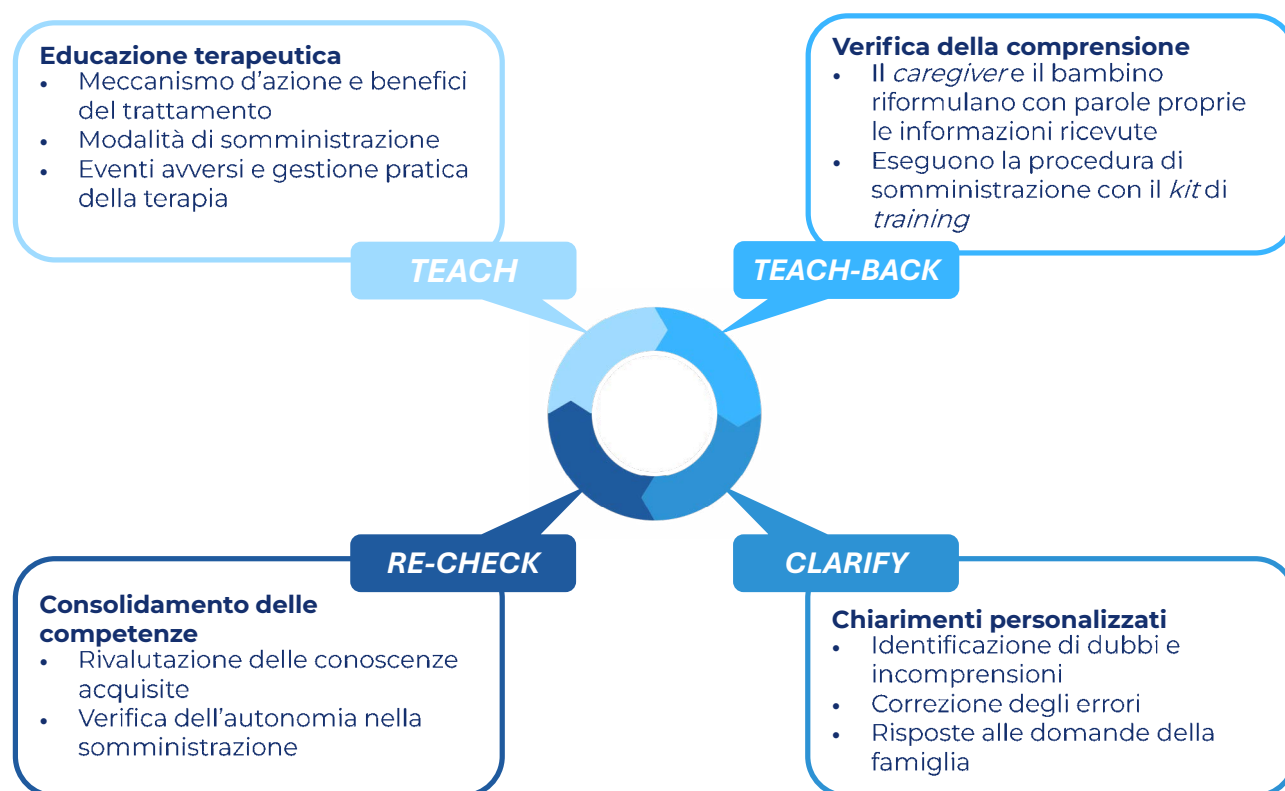
Figura 2. Percorso di avvio del trattamento farmacologico presso l'Istituto Giannina Gaslini di Genova



Nella fase ospedaliera, la prima giornata è dedicata alle valutazioni cliniche e multidisciplinari, agli esami ematici, alla raccolta del consenso informato per l'avvio e all'**educazione terapeutica**, personalizzata in base al livello di alfabetizzazione sanitaria e alle caratteristiche culturali, sociali e relazionali della famiglia. L'educazione terapeutica riveste un ruolo centrale nel favorire una transizione sicura dall'ospedale al domicilio. Un elemento che rende particolarmente efficace il percorso educativo è l'utilizzo del **metodo teach-back (Figura 3)**, un approccio volto a verificare l'effettiva comprensione delle informazioni fornite. Dopo una prima fase di spiegazione sul meccanismo d'azione del trattamento, benefici, modalità di somministrazione, eventi avversi, ecc. (*teach*), il paziente e i *caregiver* sono invitati a riformulare con parole proprie quanto appreso e a mettere in pratica la procedura di somministrazione attraverso *kit* di *training* dedicati (*teach-back*).

La letteratura associa il *teach-back* a una migliore comprensione e a una partecipazione attiva di pazienti e *caregiver* al percorso di cura.³⁵ Questo approccio consente a infermieri e clinici di individuare precocemente dubbi o incomprensioni e di chiarirli in modo mirato, rafforzando competenze, fiducia e autoefficacia della famiglia. La sua utilità si estende oltre il periodo di ricovero: a distanza di mesi dalla formazione iniziale, alcune famiglie richiedono un'ulteriore sessione di educazione terapeutica, riconoscendo negli operatori un punto di riferimento per le incertezze emerse nella gestione domiciliare. Il *teach-back* incide inoltre sulla *health literacy* di pazienti e *caregiver*, con evidenze di una **migliore preparazione alla dimissione** e di una **maggiore aderenza terapeutica**, aspetti particolarmente rilevanti per raggiungere l'*outcome* clinico, soprattutto nel caso di terapie croniche.^{35,36}

Figura 3. Metodo "teach-back" utilizzato nell'educazione terapeutica al trattamento farmacologico



Nella seconda giornata viene eseguita la prima somministrazione da parte di uno dei genitori sotto la supervisione del personale sanitario. Nella terza giornata, invece, è il secondo genitore o *caregiver* a eseguire l'iniezione, così da garantire che più persone intorno al bambino acquisiscano le competenze necessarie per la gestione domiciliare della terapia. Anche i bambini, generalmente a partire dai 6-7

anni d'età, vengono coinvolti attivamente nella somministrazione.

Prima della dimissione viene fornita la terapia necessaria per il primo mese, riducendo così il rischio di discontinuità terapeutica durante l'attivazione dei servizi territoriali e prevenendo eventuali ritardi nell'approvvigionamento del farmaco.

Il percorso prosegue infine con un *follow-up* telefonico entro il primo mese dalla dimissione, volto ad accompagnare le famiglie nelle prime settimane di gestione domiciliare, monitorare eventuali difficoltà, raccogliere i primi *feedback* e fornire ulteriori indicazioni. È inoltre disponibile una casella di posta elettronica dedicata, attraverso cui le famiglie possono mantenere un contatto diretto con il team di riferimento.

6.2 L'integrazione della terapia nella vita quotidiana

La principale preoccupazione delle famiglie di fronte a un trattamento quotidiano riguarda la capacità di gestirlo nel tempo. Soprattutto nelle fasi iniziali, l'esperienza è spesso emotivamente impegnativa: i genitori si confrontano con il timore di causare dolore al proprio bambino, con il possibile rifiuto del trattamento e con la preoccupazione che l'iniezione giornaliera possa influire negativamente sulla relazione genitore-figlio.^{37,38} Il modello punta ad accompagnare le famiglie non solo verso una corretta gestione della terapia, ma anche verso il suo **inserimento nella routine**, affinché sia percepita sempre meno come un elemento di interruzione nella vita familiare. A questo scopo, per limitare il ricorso a strategie di tipo *trial and error*, il team clinico aiuta le famiglie a individuare soluzioni pratiche e personalizzate su orario di somministrazione, corretto posizionamento del bambino, utilizzo di tecniche di distrazione o rinforzo positivo, fino a piccoli rituali legati al momento della giornata dedicato alla terapia. Particolare attenzione viene dedicata anche alla preparazione del bambino attraverso una comunicazione chiara e adeguata all'età, volta a definire aspettative realistiche rispetto all'iniezione. Secondo la nostra esperienza, questo approccio favorisce un rapporto di fiducia e riduce il rischio che il trattamento sia vissuto come un'esperienza traumatica. Ciò vale soprattutto per una condizione caratterizzata da una presa in carico multidisciplinare e da frequenti contatti con i servizi sanitari. Evitare che la terapia generi paure può infatti influenzare positivamente anche l'approccio del bambino ad altre procedure e visite specialistiche.³⁷

La routine terapeutica definita nelle prime fasi non è considerata definitiva, ma viene progressivamente rivista in base al vissuto della famiglia e all'evoluzione delle esigenze del bambino³⁷, tra crescita, scuola, attività sportive, viaggi e altri cambiamenti. Dalla nostra osservazione clinica, un percorso di personalizzazione così strutturato favorisce sicurezza, autonomia e autoefficacia nella gestione del trattamento. Un monitoraggio costante e una presa in carico psicologica dedicata sostengono questi aspetti, offrendo strumenti concreti per affrontare le

difficoltà legate al carico terapeutico e alla continuità del trattamento nelle diverse fasi del percorso.

Tra i risultati riferiti dalle famiglie c'è una maggiore autonomia nella cura di sé: pettinarsi o raccogliersi i capelli senza aiuto, raggiungere i pulsanti dell'ascensore, prendere l'autobus da soli per andare a scuola, traguardi particolarmente significativi per i bambini e gli adolescenti con acondroplasia. Il carico della somministrazione giornaliera resta tuttavia rilevante per l'aderenza a lungo termine, e per questo le famiglie guardano con interesse alle formulazioni settimanali.³⁷⁻³⁹

6.3 Coinvolgimento dell'intero nucleo familiare nel percorso di cura

Uno degli aspetti più rilevanti del modello è il coinvolgimento attivo nel percorso terapeutico di entrambi i genitori e dell'intero nucleo familiare, inclusi fratelli, nonni e altre figure di riferimento. La condivisione delle responsabilità aiuta a ridurre il carico emotivo e organizzativo associato alla terapia, rendendo più sostenibile la gestione nel lungo periodo. Al tempo stesso, la partecipazione di più persone consente al bambino di vivere il trattamento come parte delle normali dinamiche quotidiane e non come un evento a sé stante di natura esclusivamente medica.

Nella pratica del centro emerge il ruolo dei fratelli che, pur apparendo meno coinvolti durante le visite di routine, mostrano spesso una conoscenza approfondita del trattamento, della conservazione del farmaco e delle diverse sedi di somministrazione, e si rivelano frequentemente un riferimento nel momento della terapia. Il contributo di tutte le persone che ruotano intorno al bambino assume forme diverse: pratico (preparazione del materiale necessario alla somministrazione), relazionale (partecipazione ai rituali associati alla terapia) ed emotivo (vicinanza fisica o presenza durante l'iniezione). Il supporto emotivo varia da bambino a bambino: per alcuni risulta più rassicurante il contatto fisico con il genitore, per altri la condivisione del momento con un fratello e questa varietà permette di adattare la gestione della terapia ai bisogni del singolo bambino.

6.4 Il valore della condivisione tra famiglie

Oltre agli aspetti clinici ed educativi, il modello attribuisce grande importanza alla dimensione relazionale della cura. Durante il ricovero di avvio, vengono proposte attività come laboratori di pittura, musicoterapia o *pet therapy*, adattate caso per caso, nella consapevolezza che il gioco e i momenti di

normalità promuovono benessere emotivo, autostima e competenze relazionali. Quando possibile, l'avvio della terapia viene organizzato contemporaneamente per più famiglie, con l'obiettivo di favorire fin dalle prime fasi la costruzione di legami. Condividere il percorso di crescita con persone che affrontano sfide simili contribuisce a ridurre il senso di isolamento e dà spazio a uno scambio spontaneo di esperienze, suggerimenti pratici e strategie utili per affrontare la quotidianità. Si crea così una rete di sostegno che integra e rafforza il lavoro svolto dal team clinico.

Questo scambio è particolarmente significativo per i genitori dei bambini più piccoli, che possono osservare ragazzi più grandi e costruirsi una visione più concreta e rassicurante del futuro. A ciò si aggiunge la presenza di adolescenti e genitori con acondroplasia, che offrono esempi diretti e orientamento, maturati attraverso l'esperienza nella gestione della condizione. In un contesto in cui i percorsi di transizione all'età adulta sono ancora poco strutturati, confrontarsi con chi ha già attraversato questa fase può accrescere la consapevolezza della propria condizione, rafforzare l'autonomia e facilitare la continuità assistenziale.

Da questa visione è nato nel 2024 il primo appuntamento del progetto *BeACH* (*Be aware of Achondroplasia CHildren*), ospitato presso la Gaslini Beach.³⁴ L'evento ha offerto a bambini e famiglie l'opportunità di incontrarsi in un contesto diverso da quello ospedaliero, rafforzando il senso di appartenenza a una comunità. Il progetto si è poi ampliato con una nuova edizione che ha coinvolto bambini e famiglie con ipocondroplasia, nell'ottica di una comunità sempre più inclusiva.

Capitolo 7

Identità, autostima e partecipazione sociale

A cura di

Bartolomeo Perrotta - Vicepresidente Acondroplasia- Insieme per crescere

Acondroplasia-Insieme per Crescere è un'associazione nata nel 2011 dall'iniziativa di genitori e adulti con acondroplasia. Si propone di sostenere le persone con acondroplasia e le loro famiglie lungo tutto il percorso di vita, promuovendo inclusione, autonomia, informazione e supporto attraverso servizi dedicati, attività di sensibilizzazione e iniziative rivolte alla comunità.

Nel percorso di crescita di bambini e ragazzi con acondroplasia, gli aspetti clinici rappresentano una componente importante di una presa in carico olistica, orientata non solo alla gestione della condizione, ma anche alla promozione dello sviluppo individuale, dell'autonomia e della partecipazione sociale.

In questo percorso, attività come lo sport, il teatro e la scrittura possono offrire opportunità per imparare a convivere con i propri limiti, socializzare e conoscere meglio se stessi, contribuendo allo sviluppo di una maggiore consapevolezza di sé.

Per i bambini e i ragazzi il gioco e la pratica sportiva rappresentano importanti occasioni di crescita e socializzazione. Questo vale anche per le persone con acondroplasia. Allenarsi, giocare in una squadra o partecipare a una competizione significa confrontarsi con gli altri, costruire relazioni e perseguire obiettivi comuni. Lo sport mette le persone di fronte alle proprie difficoltà e limiti: un movimento che richiede maggiore impegno, un risultato che tarda ad arrivare o una sconfitta. Allo stesso tempo, il valore dello sport non si esaurisce nella prestazione: il piacere di giocare, il sostegno reciproco e il senso di appartenenza a una squadra possono rafforzare il senso di partecipazione e ampliare la percezione delle proprie possibilità, contribuendo a costruire un'immagine di sé meno condizionata dagli stereotipi e dagli stigmi frequentemente associati all'acondroplasia.

Questa possibilità di **spostare l'attenzione dalla condizione alla persona** trova un'espressione diversa anche nel teatro. La maschera, il costume e l'interpretazione consentono di entrare nei panni di un personaggio, di vivere una storia e di dare voce a emozioni che appartengono alla finzione scenica. Durante la rappresentazione, l'attenzione non è rivolta alle caratteristiche fisiche della persona, ma al ruolo che sta interpretando e a ciò che riesce a comunicare. Anche il riconoscimento del pubblico può avere un valore significativo: gli applausi restituiscono una forma immediata di apprezzamento per il lavoro

svolto e possono contribuire a rafforzare l'autostima e la fiducia in sé stessi.

La scrittura aggiunge a questo percorso una dimensione più introspettiva e può offrire uno spazio nel quale raccontare esperienze, emozioni, difficoltà e aspettative. Attraverso le parole diventa possibile riorganizzare pensieri ed emozioni e riflettere sulle proprie esperienze. Riconoscere ciò che si prova costituisce un primo passo verso una maggiore consapevolezza di sé e può aiutare, nel tempo, a individuare modalità personali per affrontare le diverse situazioni.

Il filo comune di queste attività è la possibilità di riconoscersi in un'identità che non sia definita esclusivamente dalla condizione, ma che comprenda passioni, relazioni, capacità, emozioni e aspirazioni. In questa prospettiva, i trattamenti disponibili rappresentano uno strumento importante per migliorare gli aspetti fisici e funzionali della condizione, favorendo una maggiore autonomia e il coinvolgimento nelle attività quotidiane. Tuttavia, come per ogni persona, il benessere non dipende soltanto dalla salute fisica, ma anche dalla possibilità di coltivare interessi, costruire relazioni ed esprimere le proprie potenzialità. È nell'integrazione tra queste diverse dimensioni che può derivare una buona qualità di vita e un pieno sviluppo personale e sociale.

Capitolo 8

Innovazione farmacologica nelle malattie rare pediatriche: sfide regolatorie e di accesso

A cura di

Gianluca Trifirò - Professore Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi di Verona

Nelle malattie rare pediatriche, l'accesso a nuove terapie si confronta con una sfida centrale: prendere decisioni regolatorie e di rimborsabilità in presenza di **evidenze sul profilo beneficio-rischio** generalmente caratterizzate da un **maggiore grado di incertezza** rispetto a quelle disponibili nelle patologie ad alta prevalenza. Popolazioni numericamente limitate, dispersione dei pazienti tra più centri clinici e Paesi, vincoli etici in età pediatrica e necessità di *follow-up* molto lunghi rendono spesso gli studi registrativi di dimensioni contenute e favoriscono l'impiego di *endpoint* intermedi o surrogati. Nel caso dell'acondroplasia, lo studio registrativo di vosoritide ha utilizzato come *endpoint* primario la velocità di crescita annualizzata; al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio restavano tuttavia aperti alcuni interrogativi relativi all'impatto sulla statura finale, alle complicanze associate alla patologia e alla qualità di vita nel lungo termine.¹⁶

A questa incertezza si aggiunge la **limitata conoscenza della storia naturale**, frequente nelle malattie rare: informazioni incomplete sull'evoluzione clinica, sulla variabilità tra pazienti e sui fattori prognostici possono rendere più complesse sia l'interpretazione degli effetti osservati sia l'identificazione del momento ottimale per iniziare il trattamento. Le autorità regolatorie europee tengono conto di queste specificità senza ridurre gli standard di efficacia e sicurezza. Per gestire i diversi livelli di incertezza scientifica che possono persistere al momento della valutazione, il quadro regolatorio europeo prevede, quando appropriato, strumenti quali l'approvazione condizionata e l'autorizzazione in circostanze eccezionali.^{40,41} Questi consentono di subordinare il mantenimento dell'autorizzazione alla raccolta di ulteriori dati di efficacia e sicurezza nel periodo *post-marketing*.^{40,41}

In Italia, l'autorizzazione europea rappresenta solo una tappa del percorso: l'accesso effettivo dipende anche dalla valutazione di AIFA in materia di prezzo, rimborsabilità e, ove applicabile, innovatività. Nell'ambito dei farmaci orfani e delle malattie rare, la valutazione dell'innovatività può considerare livelli di certezza delle evidenze inferiori rispetto ad

altri ambiti terapeutici quando bisogno terapeutico e valore terapeutico aggiunto sono rilevanti.⁴² Ne deriva un principio particolarmente importante nelle malattie rare: l'incertezza al momento dell'accesso non esaurisce il processo valutativo, ma rende essenziale **programmare la generazione di evidenze lungo l'intero ciclo di vita del farmaco**.

In questo percorso assumono rilievo gli **studi post-autorizzativi di sicurezza** (PASS) ed **efficacia** (PAES) e, più in generale, la **Real-World Evidence** (RWE) generata nella pratica clinica reale anche tramite studi spontanei.^{43,44} Tra le principali fonti di *Real-World Data* rientrano i registri di monitoraggio dei farmaci, i registri di malattia rara e i flussi sanitari amministrativi che possono integrare le evidenze degli studi clinici, descrivendo utilizzo, persistenza, appropriatezza, *outcome* e consumo di risorse nella pratica reale. I **registri AIFA** hanno inoltre una funzione specifica di monitoraggio dell'eleggibilità e delle condizioni di rimborsabilità e consentono di integrare le evidenze *pre-marketing* disponibili al momento della commercializzazione con quelle provenienti dal mondo reale.⁴⁵ Nell'acondroplasia, il registro di monitoraggio di vosoritide è stato attivato nel 2022 in seguito alla sua rimborsabilità in Italia per i pazienti di età compresa tra 5 e 14 anni.⁴⁵ In linea con i successivi aggiornamenti della rimborsabilità, il registro è stato progressivamente esteso, ampliando la popolazione eleggibile dapprima ai pazienti tra 2 e 4 anni nel luglio 2023 e successivamente ai pazienti a partire dai 4 mesi di età nell'ottobre 2025.⁴⁵

Altre fonti di *Real-World Data* possono contribuire a colmare lacune complementari. Il **Registro Nazionale delle Malattie Rare (RNMR)**, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, raccoglie dati provenienti dai registri regionali e interregionali e supporta la caratterizzazione epidemiologica e clinica, pur non essendo disegnato per il monitoraggio longitudinale delle singole terapie.⁴⁶ I **flussi sanitari amministrativi del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)**, comprendenti dati di ricoveri ospedalieri, prescrizioni farmaceutiche, prestazioni ambulatoriali e altri percorsi assistenziali, permettono di ricostruire la storia clinica dei

pazienti, l'utilizzo delle risorse sanitarie e il *burden* della malattia. A questo scopo possono essere utili anche i codici di esenzione, che oltre a garantire l'accesso alle prestazioni correlate alla patologia consentono di identificare la popolazione affetta. Nell'acondroplasia, il codice RNG050 identifica il più ampio gruppo delle condrodistrofie congenite e deve pertanto essere integrato, negli studi osservazionali, con codifiche diagnostiche più specifiche e criteri di validazione.⁴⁷

L'integrazione tra fonti, nel rispetto di qualità, interoperabilità e *governance* del dato, rappresenta una delle principali opportunità per trasformare dati raccolti routinariamente in evidenze utili alle decisioni cliniche, regolatorie e di accesso.⁴⁸

Questo tema diventa ancora più rilevante quando, per una stessa condizione rara, diventano disponibili più alternative terapeutiche. Nelle malattie rare pediatriche si tratta di una situazione relativamente infrequente, a causa delle difficoltà che caratterizzano lo sviluppo clinico in popolazioni numericamente limitate. La disponibilità di una nuova terapia amplia le possibilità di trattamento, ma rende anche necessario comprendere quali elementi debbano orientare la scelta tra le diverse opzioni disponibili.

L'acondroplasia rappresenta un caso emblematico: alla disponibilità di vosoritide potrebbe affiancarsi navepegritide. Attualmente non sono disponibili studi clinici *head-to-head* tra i due analoghi del peptide natriuretico di tipo C. I confronti indiretti e le metanalisi possono contribuire a descrivere il quadro delle evidenze disponibili, ma non devono essere interpretati come una dimostrazione di superiorità tra molecole in assenza di un confronto diretto.²⁵ Una recente metanalisi dei principali studi clinici disponibili ha evidenziato un miglioramento della velocità di crescita annualizzata e della crescita lineare nelle prime 52 settimane di osservazione, associato a un profilo di sicurezza complessivamente favorevole della classe terapeutica.²⁵ Sebbene siano attualmente disponibili dati di *follow-up* fino a circa due anni per entrambe le molecole e fino a sei anni per vosoritide, sono necessari ulteriori studi longitudinali e dati provenienti dai registri *post-marketing* per chiarire gli effetti comparativi e di lungo periodo dei trattamenti, inclusi l'impatto su complicanze, funzionalità, qualità di vita, morbilità e altre dimensioni rilevanti per pazienti e *caregiver*.^{20,49,50}

In questo scenario, la velocità di crescita rappresenta solo una delle dimensioni da considerare nella valutazione di una nuova opzione terapeutica. Quando differenze cliniche comparative non

sono chiaramente dimostrate, assumono infatti crescente rilevanza altri aspetti, quali *burden* terapeutico, esperienza di pazienti e *caregiver*, aderenza e persistenza al trattamento, modalità di somministrazione e impatto organizzativo sul percorso assistenziale. La somministrazione settimanale di navepegritide costituisce quindi un elemento differenziante rispetto alla somministrazione quotidiana di vosoritide; il suo eventuale valore aggiunto in termini di aderenza, persistenza, qualità di vita e organizzazione dell'assistenza dovrà tuttavia essere confermato da dati appropriati, inclusa la *Real-World Evidence*.

Per l'acondroplasia, la sfida dei prossimi anni sarà quindi passare dalla semplice raccolta di dati alla costruzione di un piano di generazione delle evidenze capace di rispondere alle incertezze realmente rilevanti per clinici, pazienti, regolatori e decisori. Registri e studi *real-world* dovrebbero essere orientati a *outcome* condivisi e valutati longitudinalmente, includendo non solo crescita e sicurezza, ma anche complicanze, funzionalità, qualità di vita, *burden* terapeutico, aderenza, persistenza e utilizzo delle risorse sanitarie. In presenza di più opzioni terapeutiche, una **pianificazione strutturata della generazione delle evidenze** può rendere più robuste le valutazioni comparative nel tempo e supportare decisioni di accesso progressivamente più informate.

Capitolo 9

Gestione ospedaliera e logistica di farmaci per malattie rare: il caso dell'acondroplasia

A cura di

Paolo Schincariol - *Presidente Comitato Scientifico SIFACT; Già Direttore della Struttura Complessa Farmacia-ASUGI-Trieste*

Dal punto di vista della farmacia ospedaliera, la gestione delle terapie per malattie rare come l'acondroplasia è caratterizzata da una complessità organizzativa e logistica specifica, legata alla presenza di un numero limitato di pazienti e a una prescrizione fortemente concentrata in centri specializzati.^{51,52} In questo contesto, il successo di una terapia non dipende esclusivamente dall'efficacia clinica, ma anche dalla qualità dei processi di approvvigionamento, distribuzione, somministrazione e supporto al paziente. Questi aspetti non incidono direttamente sulle decisioni regolatorie ma condizionano il beneficio clinico finale, amplificano il ruolo strategico del farmacista ospedaliero sia sul piano organizzativo sia su quello assistenziale, chiamandolo a interventi che vanno oltre la sola dispensazione.

I farmaci destinati a pazienti con malattie rare presentano caratteristiche tipiche dei prodotti a bassa rotazione di magazzino con una marcata variabilità dei fabbisogni e filiere distributive spesso fragili. Ciò richiede un attento bilanciamento delle scorte per evitare sia situazioni di *overstocking*, in caso di sospensione del trattamento, modifiche posologiche, interruzioni per reazioni avverse o difficoltà di gestione, sia situazioni di carenza di prodotto, dovute a nuovi arruolamenti o variazioni di dosaggio. Anche una singola fiala di prodotto inutilizzato può avere un impegno economico rilevante in considerazione degli alti costi unitari dei farmaci. La necessità di garantire condizioni ottimali di conservazione, inclusa la catena del freddo, il monitoraggio continuo dei parametri, la gestione dei sistemi di allarme e la frequente movimentazione dei prodotti, comporta un carico operativo rilevante e richiede una **pianificazione dinamica delle giacenze**, supportata anche da forme di **coordinamento tra centri**.

In questo scenario, le terapie a somministrazione giornaliera accentuano ulteriormente la complessità gestionale, aumentando il numero di confezioni, le movimentazioni e gli interventi operativi necessari. L'introduzione di formulazioni a somministrazione settimanale, come nel caso delle terapie *long-*

acting, rappresenta una risposta concreta a questa criticità, consentendo una riduzione dei volumi gestiti, una semplificazione dei processi inventariali e un'ottimizzazione degli spazi di stoccaggio, con conseguente diminuzione del rischio di errori logistici e miglioramento dell'efficienza complessiva della *supply chain*.

Accanto agli aspetti logistici, il farmacista ospedaliero svolge un ruolo fondamentale nella gestione economica delle terapie. Pur non intervenendo nella definizione del prezzo dei farmaci, contribuisce in modo determinante alla sostenibilità del sistema attraverso una gestione efficiente delle risorse disponibili, il monitoraggio dei consumi e la prevenzione degli sprechi, in virtù di un'attenta programmazione terapeutica concertata con il prescrittore. In questo senso, la riduzione della frequenza di somministrazione associata alle formulazioni settimanali può generare benefici indiretti rilevanti, migliorando la gestione delle scorte, riducendo le eccedenze e rendendo più efficiente la programmazione degli approvvigionamenti. Questi effetti si traducono in un miglior utilizzo delle risorse nel lungo periodo, contribuendo non solo alla sostenibilità economica, ma anche alla **razionalizzazione dei processi organizzativi**, con un impatto positivo complessivo sulla sostenibilità del servizio sanitario e sui pazienti a cui viene facilitato non solo il momento iniziale di accesso alla cura, ma ne viene poi assicurata regolare continuità, considerando che la durata della terapia per l'acondroplasia assume carattere di cronicità.

Il farmacista ospedaliero riveste inoltre un ruolo chiave nella **governance regolatoria delle terapie**. Questo comprende la verifica dell'appropriatezza prescrittiva in base ai criteri di eleggibilità stabiliti, la tracciabilità dei trattamenti e la gestione dei sistemi di monitoraggio previsti dalle normative vigenti. In un contesto caratterizzato da possibili disomogeneità regionali, che possono influenzare l'equità di accesso, la continuità della fornitura e la sostenibilità operativa, il farmacista agisce come elemento di raccordo tra i diversi livelli del servizio sanitario, contribuendo a garantire la corretta

applicazione dei criteri regolatori e la coerenza dei percorsi terapeutici. Questo ruolo assume particolare rilevanza nelle malattie rare, dove i percorsi di accesso e distribuzione possono risultare più complessi e frammentati.⁵¹

Accanto alle funzioni organizzative e regolatorie, emerge in modo sempre più rilevante il ruolo assistenziale del farmacista ospedaliero. In un sistema organizzato secondo un **modello hub e spoke**⁵³, la prescrizione avviene nei centri specialistici di riferimento, mentre la distribuzione può essere progressivamente decentrata verso strutture periferiche più prossime al domicilio del paziente. Questo richiede un coordinamento efficace tra le farmacie dei centri *hub* e quelle dei centri *spoke*, al fine di evitare interruzioni nella catena distributiva e garantire la continuità della terapia. In questo contesto, anche il farmacista operante in un centro periferico deve acquisire specifiche competenze in materia, perché diviene l'unico punto di contatto locale per il paziente e i *caregiver*, abituati a interfacciarsi con il lontano centro specialistico solo in occasione delle visite specialistiche di controllo, spesso distanziate nel tempo. Il farmacista ospedaliero contribuisce non solo alla distribuzione del farmaco, ma anche al supporto diretto al paziente e al *caregiver* lungo tutto il percorso terapeutico, svolgendo **attività di counseling**, educazione alla corretta somministrazione, supporto alla gestione della terapia e riconciliazione farmacologica, accanto alla gestione delle eventuali terapie concomitanti e al monitoraggio dell'aderenza. Questo implica una comunicazione costante con il centro prescrittore e una condivisione allineata delle informazioni, in modo da garantire coerenza nei messaggi rivolti al paziente e alla famiglia e supportare una corretta gestione della terapia nel tempo, incluso il *management* delle possibili reazioni avverse. In questo ambito si inserisce il concetto di **farmacia clinica**, intesa come integrazione delle competenze del farmacista nel team multidisciplinare, finalizzata a ottimizzare l'utilizzo dei farmaci, prevenire e gestire la tossicità e migliorare la qualità complessiva della terapia nella pratica reale.⁵²

Nel complesso, la gestione delle terapie per malattie rare evidenzia come la complessità non sia proporzionale al numero di pazienti, ma piuttosto alla specificità dei percorsi e alla necessità di garantire elevati standard qualitativi. In questo contesto, la riduzione della frequenza di somministrazione, laddove supportata da adeguate evidenze di efficacia e sicurezza, rappresenta non solo un vantaggio per il paziente e il *caregiver*, ma anche un'opportunità di semplificazione organizzativa e **miglioramento della sostenibilità del sistema**,

inclusi aspetti legati alla riduzione del consumo annuale di dispositivi e del volume di rifiuti sanitari correlati al trattamento dell'acondroplasia, in linea con i principi della **green pharmacy**, per un minor *burden* ambientale.⁵⁴

La farmacia ospedaliera si configura quindi non come un semplice nodo logistico, ma come un elemento integrato e strategico inserito nel team di cura come ideale raccordo tra personale di assistenza, amministratori e pazienti, per garantire accesso, continuità terapeutica, sicurezza del trattamento e, più in generale, la qualità dell'assistenza ai pazienti, puntando attraverso l'appropriatezza degli interventi a un efficientamento del nostro SSN.

Conclusioni

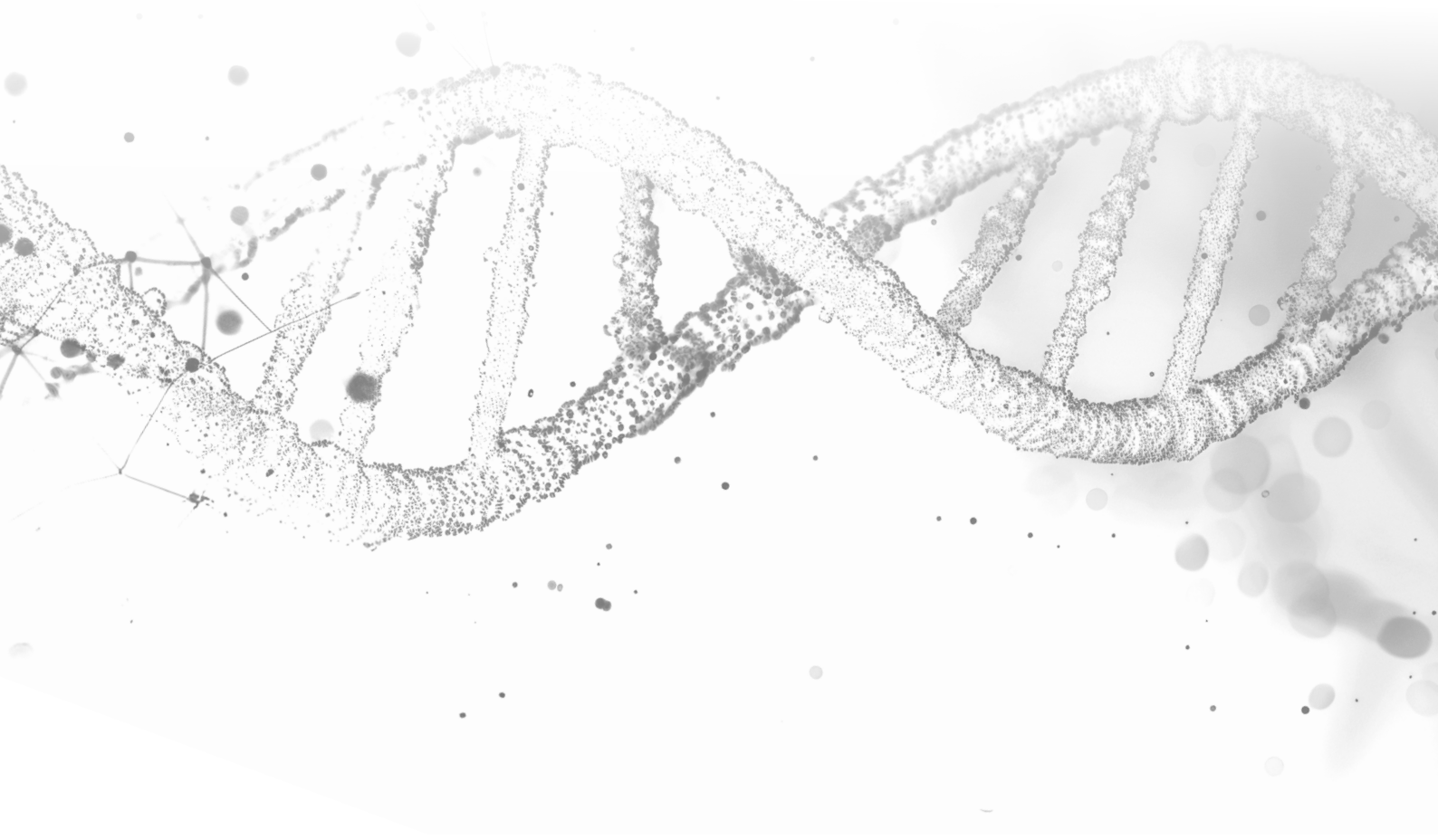
L'acondroplasia sta attraversando una fase di profonda evoluzione. I progressi della ricerca scientifica e la crescente disponibilità di terapie mirate stanno modificando un paradigma assistenziale che per decenni si è fondato prevalentemente sulla prevenzione e sulla gestione delle complicanze. Oggi si apre una nuova prospettiva, nella quale la possibilità di intervenire sui meccanismi biologici alla base della condizione si affianca alla necessità di ripensare percorsi di cura, modelli organizzativi e strumenti di valutazione degli esiti.

Le riflessioni raccolte in questo volume mostrano come l'innovazione non possa essere interpretata esclusivamente in termini di efficacia terapeutica. La vera sfida consiste nel trasformare il progresso scientifico in un beneficio concreto per le persone che vivono con acondroplasia e per le loro famiglie, garantendo continuità assistenziale, appropriatezza, sostenibilità ed equità di accesso lungo tutto il percorso di vita.

In questa prospettiva emerge il valore di un approccio multidisciplinare e integrato, capace di coinvolgere specialisti, infermieri, farmacisti ospedalieri, associazioni di pazienti, *caregiver* e istituzioni. Allo stesso tempo, diventa necessario ampliare la definizione stessa di valore, includendo aspetti quali l'aderenza terapeutica, l'autonomia funzionale, la qualità della vita, l'esperienza del paziente e della famiglia e l'efficacia dei percorsi assistenziali. Saranno questi elementi a consentire una valutazione più completa dell'impatto delle innovazioni attuali e future.

Le nuove opportunità terapeutiche rappresentano quindi un punto di partenza e non un punto di arrivo. I prossimi anni saranno determinanti per consolidare le evidenze disponibili, sviluppare dati di *real-world*, promuovere percorsi assistenziali sempre più personalizzati e rafforzare la collaborazione tra tutti gli attori coinvolti.

Nell'oro insieme, i temi affrontati in questo volume evidenziano come il futuro dell'acondroplasia non dipenda soltanto dall'evoluzione delle terapie, ma dalla capacità di integrare innovazione clinica, organizzativa e sociale in un modello di cura realmente centrato sulla persona. Solo attraverso questa integrazione sarà possibile tradurre il potenziale dell'innovazione in un miglioramento duraturo della salute, dell'autonomia, della partecipazione e della qualità di vita delle persone con acondroplasia.



Bibliografia

1. Foreman, P. K. et al. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am. J. Med. Genet. A* 182, 2297–2316 (2020).
2. Horton, W. A., Hall, J. G. & Hecht, J. T. Achondroplasia. *The Lancet* 370, 162–172 (2007).
3. Savarirayan, R. et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat. Rev. Endocrinol.* 18, 173–189 (2022).
4. Laederich, M. B. & Horton, W. A. Achondroplasia: pathogenesis and implications for future treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* 22, 516–523 (2010).
5. Pauli, R. M. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J. Rare Dis.* 14, 1 (2019).
6. Kitoh, H., Matsushita, M., Mishima, K., Kamiya, Y. & Sawamura, K. Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia. *J. Bone Miner. Metab.* 40, 189–195 (2022).
7. Alves, I. et al. An overview of the International Consensus Statement on achondroplasia. *Orphanet J. Rare Dis.* 21, 34 (2026).
8. Collins, W. O. & Choi, S. S. Otolaryngologic Manifestations of Achondroplasia. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 133, 237 (2007).
9. IRELAND, P. J. et al. Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study. *Dev. Med. Child Neurol.* 54, 532–537 (2012).
10. Stender, M., Pimenta, J. M., Cheung, M., Irving, M. & Mukherjee, S. Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. *Bone* 162, 116472 (2022).
11. Kitoh, H., Kitakoji, T., Kurita, K., Katoh, M. & Takamine, Y. Deformities of the elbow in achondroplasia. *J. Bone Joint Surg. Br.* 84-B, 680–683 (2002).
12. Wynn, J., King, T. M., Gambello, M. J., Waller, D. K. & Hecht, J. T. Mortality in achondroplasia study: A 42-year follow-up. *Am. J. Med. Genet. A* 143A, 2502–2511 (2007).
13. Hosny, G., AbdElnaser, A., Elashhab, A. & Saad, H. Efficacy and safety of limb lengthening in achondroplasia: A systematic review and meta-analysis. *Int. Orthop.* 50, 747–756 (2026).
14. PDTA Acondroplasia Regione Lombardia. <https://malattierare.marionegri.it/images/PDPA/Schede/acondroplasia.pdf> (2024).
15. Duggan, S. Vosoritide: First Approval. *Drugs* 81, 2057–2062 (2021).
16. Savarirayan, R. et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 396, 684–692 (2020).
17. Savarirayan, R. et al. Evaluating the impact of vosoritide on complications of achondroplasia. *Genetics in Medicine* 28, 102584 (2026).
18. Savarirayan, R. et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3–59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc. Health* 8, 40–50 (2024).
19. Savarirayan, R. et al. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia are accompanied by improvements in physical and social aspects of health-related quality of life. *Genetics in Medicine* 26, 101274 (2024).
20. Savarirayan, R. et al. Sustained growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia from an ongoing phase 3 extension study. *Med* 6, 100566 (2025).

21. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-voxzogo-ii-06_en.pdf (2023).
22. Allegri, A. E. M. *et al.* Integrating vosoritide therapy with limb surgery in paediatric patients with achondroplasia: real-life experiences. *Orphanet J. Rare Dis.* 20, 369 (2025).
23. Savarirayan, R. *et al.* Once-weekly TransCon CNP (navepegritide) in children with achondroplasia (ACcomplishH): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *EClinicalMedicine* 65, 102258 (2023).
24. Savarirayan, R. *et al.* Once-Weekly Navepegritide in Children With Achondroplasia. *JAMA Pediatr.* 180, 18 (2026).
25. Kamrul-Hasan, A. B. M. *et al.* Achondroplasia management in the era of targeted therapies: a meta-analysis of C-type natriuretic peptide analogs. *J. Endocr. Soc.* 10, (2026).
26. Savarirayan, R. *et al.* Phase 3 Trial of Oral Infigratinib in Children with Achondroplasia. *New England Journal of Medicine* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2604565> (2026) doi:10.1056/NEJMoa2604565.
27. European Medicines Agency (EMA). Voxzogo (Vosoritide): EPAR – Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_en.pdf (2025).
28. Savarirayan, R. *et al.* International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. *Nat. Rev. Endocrinol.* 21, 314–324 (2025).
29. Gomez, R. *et al.* Treatment Adherence to Injectable Treatments in Pediatric Growth Hormone Deficiency Compared With Injectable Treatments in Other Chronic Pediatric Conditions: A Systematic Literature Review. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 13, (2022).
30. Maniatis, A. *et al.* Long-Acting Growth Hormone Therapy in Pediatric Growth Hormone Deficiency: A Consensus Statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 110, e1232–e1240 (2025).
31. Regev, R. *et al.* Real-world growth outcomes of vosoritide in children with achondroplasia: a single-center cohort study. *J. Endocr. Soc.* 10, (2026).
32. Le Roux, E. *et al.* European Society for Paediatric Endocrinology and European Society of Endocrinology Joint Clinical Practice Guidance for Healthcare Transition from Paediatric to Adult Endocrine Care. *Horm. Res. Paediatr.* 1–11 (2026) doi:10.1159/000550744.
33. Fredwall, S. *et al.* Optimising care and follow-up of adults with achondroplasia. *Orphanet J. Rare Dis.* 17, 318 (2022).
34. Istituto Giannina Gaslini. Al Gaslini, grazie al progetto *BeACH*, un modello di cure unico in Italia per un'alleanza terapeutica innovativa in bambini con acondroplasia. comunicato stampa <https://www.gaslini.org/comunicati-stampa/al-gaslini-grazie-al-progetto-beach-un-modello-di-cure-unico-in-italia-per-unalleanza-terapeutica-innovativa-in-bambini-con-acondroplasia-2/> (2024).
35. Yen, P. H. & Leasure, A. R. Use and Effectiveness of the Teach-Back Method in Patient Education and Health Outcomes. *Fed. Pract.* 36, 284–289 (2019).
36. Cullen, S. M., Osorio, S. N., Abramson, E. A. & Kyvelos, E. Improving Caregiver Understanding of Liquid Acetaminophen Administration at Primary Care Visits. *Pediatrics* 150, (2022).
37. Dentry, T., O'Neill, J., Raj, S., Gardiner, K. & Savarirayan, R. Exploring the family experience of children aged 2–4 years receiving daily vosoritide injections: A qualitative study. *J. Pediatr. Nurs.* 77, e167–e176 (2024).
38. NiMhurchadha, S. *et al.* Parents' Experience of Administering Vosoritide: A Daily Injectable for Children with Achondroplasia. *Adv. Ther.* 40, 2457–2470 (2023).
39. Semler, O. *et al.* Vosoritide Therapy in Children with Achondroplasia: Early Experience and Practical Considerations for Clinical Practice. *Adv. Ther.* 41, 198–214 (2024).
40. European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/it/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation?etrans=it>.

41. European Medicines Agency. Exceptional circumstances. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/exceptional-circumstances>.
42. AIFA. Allegato 1- Determina Pres./966/2025: CRITERI DI VALUTAZIONE PER L'ATTRIBUZIONE DELL'INNOVATIVITA' TERAPEUTICA E SULLA GESTIONE DEGLI AGENTI ANTINFETTIVI PER INFEZIONI DA GERMI MULTIRESISTENTI. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2971622/Allegato-1_alla_Det-Pres-966-2025.pdf.
43. European Medicines Agency. Post-authorisation safety studies (PASS). <https://www.ema.europa.eu/it/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/post-authorisation-safety-studies-pass?ettrans=it>.
44. European Medicines Agency. Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies - Scientific guideline. <https://www.ema.europa.eu/en/scientific-guidance-post-authorisation-efficacy-studies-scientific-guideline>.
45. AIFA. Registri di monitoraggio AIFA. <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici> (2026).
46. Istituto Superiore Sanità. Registro Nazionale Malattie Rare - ISS. https://www.iss.it/malattie-rare/-/asset_publisher/9PBa3dbogbRa/content/registro-nazionale-malattie-rare-1.
47. Ministero della Salute - Istituto Superiore Sanità. Portale Malattie Rare - Condrodistrofie congenite . <https://www.malattierare.gov.it/malattie/dettaglio/9740>.
48. Crisafulli, S. et al. Role of healthcare databases and registries for surveillance of orphan drugs in the real-world setting: the Italian case study. *Expert Opin. Drug Saf.* 18, 497–509 (2019).
49. Savarirayan, R. et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genetics in Medicine* 23, 2443–2447 (2021).
50. New 2-Year Data from Pivotal ApproaCH Trial of TransCon® CNP (Navepegritide) Show Pronounced Gains in Growth Outcomes in Children with Achondroplasia Aged ≥5 Years. <https://investors.ascendispharma.com/news-releases/news-release-details/new-2-year-data-pivotal-approach-trial-transconr-cnp> (2026).
51. Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026. <https://www.malattierare.gov.it/normativa/download/792/PIANONAZIONALEMALATTIERARE2023%281%29.pdf>.
52. Il Farmacista del SSN e le sfide nella gestione delle malattie rare. https://www.koncept.it/wp-content/uploads/2020/06/Instant-Book-Malattie_rare_e_farmacisti_del_SSN_maggio-2020.pdf.
53. Ministero della Salute. Decreto Ministeriale 2 Aprile 2015, n. 70. Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana n. 127 Del 4 Giugno 2015. Regolamento Recante Definizione Degli Standard Qualitativi, Strutturali, Tecnologici e Quantitativi Relativi All'assistenza Ospedaliera. <https://www.camera.it/temiap/2016/09/23/OCD177-2353.pdf> (2015).
54. Quotidiano Sanità. Green hospital. I farmacisti ospedalieri della Sifo lanciano la sfida per una sanità a basso impatto ambientale. <https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/green-hospital-i-farmacisti-ospedalieri-della-sifo-lanciano-la-sfida-per-una-sanit-a-basso-impatto-ambientale/> (2024).

INNOVAZIONE CLINICA E STANDARD ASSISTENZIALI IN EVOLUZIONE: una nuova fase nella gestione dell'acondroplasia

A cura di INNLIFES

Pubblicato da Indicon S.r.l. Società Benefit
Milano, ottobre 2026

© 2026 Indicon S.r.l. Società Benefit

Tutti i diritti riservati

ISBN: 9791298607538

DOI: 10.5281/zenodo.23000607

Edizione: Prima

Lingua: Italiano

Formato: A4 cartaceo

Il presente progetto è stato realizzato con il contributo non condizionante di
Ascendis Pharma



