

Executive summary

Anche quest'anno sono numerosi gli spunti di riflessione che emergono dalla lettura del rapporto "MonitoRare" e, come di abitudine, ben si prestano a successivi e più articolati approfondimenti anche in vista del prossimo Piano Nazionale Malattie Rare, a livello italiano, e del futuro Piano d'Azione Europeo sulle malattie rare, a livello comunitario, rispetto al quale il nostro Paese, come esplicitato nella Carta di Roma presentata al Primo Summit sulle Malattie Rare tenutosi a Roma il 15 e 16 giugno 2026, si candida ad avere un ruolo di guida. In queste prime pagine ci cimentiamo con il complesso compito di provare a fare sintesi della fotografia di questa dodicesima edizione del rapporto con l'unico intento di offrire alla riflessione di tutti i portatori di interesse del settore delle malattie rare alcuni elementi che, più di altri, assumono, in questo momento, un ruolo strategico per il futuro dell'assistenza alle persone con malattia rara (PcMR) e alle loro famiglie a livello internazionale, nazionale e locale.

In un quadro generale di riduzione della spesa sanitaria pubblica sul totale della spesa sanitaria (pari a 73,9% nel 2025), alcuni dei punti di forza del sistema delle malattie rare in Italia che la dodicesima edizione di MonitoRare conferma sono:

● **l'accessibilità del farmaco¹**

- Al 31 dicembre 2024², su un totale di 147 farmaci orfani autorizzati dall'EMA, **140 erano disponibili in Italia** (95,2%, percentuale in crescita rispetto all'anno precedente - 94,2% - nonché la più alta dell'ultimo quinquennio);
- nel 2024 sono state erogate **16,7 milioni di dosi di farmaci orfani** (1,8 mln in più dell'anno precedente), vale a dire **appena lo 0,05% del consumo farmaceutico totale**;
- **la spesa per i farmaci orfani nel 2024 è stata pari a 2,363 miliardi di €** con un'**incidenza del 8,3% sul totale della spesa farmaceutica**; 1,323 miliardi di euro la spesa per farmaci orfani che hanno il requisito dell'innovatività;
- **il numero di farmaci per le malattie rare compresi nell'elenco della Legge n. 648/1996 è cresciuto dai 31 del 2018 agli 80 del 2025** (12 i nuovi inserimenti nel corso dell'ultimo anno). Dal 2022 al 2025 è quasi triplicato anche il numero di farmaci per i tumori rari compresi nell'elenco: da 16 a 43 (9 i nuovi inserimenti nel corso dell'ultimo anno);
- **il numero di beneficiari che hanno usufruito del fondo AIFA** (di cui alla Legge 326/2003, Art. 48), dopo il calo osservato dal 2021 al 2023, consolida il trend di ripresa arrivando nel **2025 a 137 persone con malattia rara e 217 persone con tumore raro** (+ 158 unità rispetto all'anno precedente);
- nel 2025 sono state **1.850 le persone con malattia rara trattate in uno dei 25 programmi di uso compassionevole attivi**, di cui 11 (per un totale di 986 pazienti, in linea con il dato del 2024) hanno riguardato medicinali che hanno ricevuto la designazione orfana da parte del COMP e 14 sono relativi a farmaci destinati alle malattie rare pur non avendo ricevuto la qualifica di farmaco orfano (per un totale di 864 pazienti; - 1.639 su 2024);

1. Cfr. Paragrafo B3. Trattamenti

2. I dati 2025 non sono ancora disponibili.



- ben **15 delle 21 Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) con approvazione europea sono attualmente rimborsate in Italia**; 2 ATMP sono in corso di valutazione da AIFA. La spesa complessiva a livello nazionale per le ATMP è cresciuta nel 2024 arrivando a 194,5 milioni di euro (+60,2% rispetto al 2023);
- **l'accesso alle informazioni**³
 - sono **18 le Regioni/PPAA** che hanno un **sistema istituzionale di informazione specificatamente dedicato alle malattie rare**: 15.092 persone hanno contattato telefonicamente l'help line **nel 2025**, alle quali si devono aggiungere le oltre 2.365 PcMR entrate in contatto con il Telefono Verde Malattie Rare del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (CNMR-ISS);
 - oltre 36,5 milioni gli accessi e oltre 8,5 milioni le pagine visitate nell'ultimo anno sul sito www.malattierare.gov (il doppio rispetto al 2022);
- **la formazione**⁴
 - il numero di corsi ECM dedicati alle malattie rare si assesta a 69 nel 2025⁵, (di cui 18 con la presenza di un rappresentante di UNIAMO fra i relatori);
 - negli ultimi anni si sono intensificate le iniziative di alcune Università per l'organizzazione di Master o altri corsi di formazione sulle malattie rare. Dall'a.a. 2019/2020 ad oggi risultano attivati 5 master di secondo livello e 2 master di primo livello;
- **diagnosi, screening neonatale e laboratori clinici**⁶
 - da fine 2023 il **programma di screening neonatale esteso è attivo a pieno regime in tutte le Regioni/Province Autonome e si può considerare raggiunta l'omogeneizzazione delle malattie metaboliche ereditarie inserite nei pannelli di screening a livello regionale ai sensi della Legge n. 167/2016**;
 - sono 13 le Regioni/PPAA che hanno ampliato, spesso nell'ambito di progetti sperimentali, il panel di malattie considerate nello screening neonatale (n=49) anche ad altre patologie;
 - il DPCM 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza" all'art. 38 garantisce a tutti i neonati le prestazioni necessarie alla diagnosi precoce della sordità congenita e della cataratta congenita. **Da fine 2024 gli screening audiologico neonatale e oftalmologico neonatale sono attivi in tutto il territorio nazionale**;
 - ad oggi, l'archivio centralizzato sugli esiti dello SNE, previsto dalla Legge n. 167/2016, non è ancora stato realizzato ed i dati disponibili sulla copertura degli screening sono derivati dall'annuale "Rapporto tecnico sui Programmi di Screening Neonatale in Italia" curato dalla SIMMESN che, nel 2025, per la prima volta ha reso disponibili anche dati sugli esiti: nel 2024 sono stati **quasi 1.300 i bambini diagnosticati grazie allo SNE**;

3. Cfr. Paragrafo B6. Informazione

4. Cfr. Paragrafo B5. Formazione

5. Ricerca per parole chiave "malattia/e rara/e" su Banca Dati Corsi ECM dell'Agenas.

6. Cfr. Paragrafo B1. Prevenzione e diagnosi



- la **legge di bilancio 2026** ha disposto:
 - l'**istituzione di un Fondo dedicato da 500.000 € per ciascuno degli anni 2026 e 2027 per consentire alle Regioni di avviare progetti pilota per ampliare il panel dello screening neonatale esteso** di cui alla Legge n. 167/2016;
 - **una riserva di finanziamento del Fondo Sanitario Nazionale, pari a 238 milioni di euro annui a decorrere dall'anno 2026**, al fine di potenziare le misure in materia di prevenzione collettiva e sanità pubblica, includendo fra gli interventi nel settore anche:
 - ▶ **il potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing (NGS) per la profilazione delle malattie rare;**
 - ▶ la realizzazione di **accertamenti diagnostici** nell'ambito degli screening neonatali per l'**individuazione precoce della leucodistrofia metacromatica;**
 - ▶ l'implementazione di un programma nazionale per la prevenzione e la cura delle patologie reumatologiche, in particolare della fibromialgia, del lupus eritematoso sistemico, della sclerosi sistemica e dell'artrite reumatoide di recente insorgenza;
- **la qualità e la copertura dei sistemi di sorveglianza⁷**
 - secondo gli studi più recenti⁸, la prevalenza delle malattie rare sarebbe compresa tra il 3,5% e il 5,9% della popolazione a livello mondiale: **il numero complessivo di persone con malattia rara in Italia sarebbe di conseguenza compreso fra i 2,1 e i 3,5 milioni di persone, un dato di gran lunga superiore a quello delle sole PcMR esenti;**
 - **aumenta la copertura dei registri regionali delle malattie rare (RRMR): oltre 520.000 le persone con malattia rara**, viventi al 31.12.2024, inserite nei RRMR della Regione di residenza (+25.000 unità rispetto all'anno precedente);
 - la **prevalenza stimata sulla popolazione** delle persone con malattia rara viventi al 31.12.2024 e inserite nei RRMR sale a **0,90% (0,98% nei minori di 18 anni)** dallo 0,30% della prima edizione del Rapporto MonitoRare nel 2015;
 - **rilevante il fenomeno della mobilità sanitaria:** la stima della mobilità fra Regioni sui dati dei RRMR è pari al **18% nella popolazione complessiva** e arriva al **24% nei minori;**
 - La **stima** (comprensiva del fenomeno della mobilità) del **numero di persone con malattia rara esenti e viventi a fine 2024 è compresa fra le 625.000 unità e le 767.000 unità**. La **stima dei minori** è compresa fra le **106.000 e le 132.000** unità;
 - **i dati contenuti nei RRMR sono relativi a tutte le malattie rare di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017**. Il gruppo più presente è quello delle "**Malattie del sistema nervoso centrale e periferico**" con il **14,9%**, seguito dal gruppo "**Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche**" con il **14,1%** e dal gruppo "**Malattie del sangue e degli organi ematopoietici**" con il **12,7%**. Tutti gli altri gruppi di patologie fanno registrare un peso percentuale sul totale minore del 10%;

7. Cfr. Paragrafo A3. Le persone con malattia rara in Italia

8. Stéphanie Nguengang Wakap, Deborah M. Lambert, Annie Olry, Charlotte Rodwell, Charlotte Gueydan, Valérie Lanneau, Daniel Murphy, Yann Le Cam, Ana Rath "Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database", *European Journal of Human Genetics*, 16 September 2019.



- molto significative le differenze per età: nei bambini/ragazzi il 40% delle malattie rare sono ascrivibili al gruppo delle “Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche”, il cui peso percentuale si riduce al 9,0% negli adulti per i quali la classe modale risulta, invece, essere il gruppo delle “Malattie del sistema nervoso centrale e periferico”;
- poco meno di 1 persona con malattia rara su 6 di quelle inserite nei RRMR ha meno di 18 anni mentre circa una 1 su 3 ha più di 60 anni⁹;
- la ricerca¹⁰
 - gli studi clinici relativi alle malattie rare riprendono quota dopo il calo degli anni precedenti: sono stati 207 nel 2025, pari al 28,5% del totale delle sperimentazioni cliniche;
 - nel 2025, come nel triennio precedente, le sperimentazioni cliniche sulle malattie rare in Fasi I e II superano la soglia del 50% (52,7%), ma si nota una lieve diminuzione rispetto all'anno precedente degli studi in Fase I (13,5%);
 - sono 19 i progetti di ricerca, per un controvalore complessivo di oltre 17,5 milioni di euro, finanziati a giugno 2026 dall'Agenzia Italiana del Farmaco a valere sul bando di ricerca indipendente interamente dedicato alle malattie rare lanciato a metà 2025;
- i centri di riferimento¹¹
 - sono 275 i centri di riferimento per le malattie rare identificati da Regioni/PPAA (4,7 per 1 milione di abitanti); 78 di questi centri sono parte di almeno una ERN (erano 66 fino a fine 2021);
 - per quanto attiene all'assistenza sanitaria transfrontaliera, l'Italia si caratterizza per un livello decisamente più elevato di mobilità attiva - dato che si conferma in aumento anche nel 2024 con 1.672 pazienti in entrata rispetto alla mobilità passiva (pazienti in uscita, 395 nel 2024);
 - nel corso del 2025 sono stati approvati altri 19 Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA) da parte di Regioni/PPAA portando il numero complessivo a oltre 361 PDTA definiti a fine 2025;
- l'attiva partecipazione delle persone con malattie rare e dei loro rappresentanti associativi¹²
 - 16 le Regioni/PPAA che dichiarano di prevedere la presenza dei rappresentanti delle associazioni delle persone con malattia rara negli organismi di partecipazione a livello regionale sulle malattie rare;
 - 3 rappresentanti delle persone con malattia rara sono componenti del “Centro di coordinamento sugli screening neonatali” previsto dall'art. 3 della Legge n. 167/2016;
 - 1 rappresentante delle persone con malattia rara è componente del centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali previsto dalla Legge n. 3/2018;

9. Questo secondo dato è relativo a 16 Regioni/PPAA (copertura: 93,8% della popolazione nazionale).

10. Cfr. Paragrafo B4. Ricerca

11. Cfr. Paragrafo B2. Presa in carico

12. Cfr. Paragrafo B7. Empowerment delle associazioni



- **1 rappresentante delle persone con malattia rara è stato individuato fra i componenti del Gruppo di Lavoro SNE** previsto dal Decreto del Ministero della Salute del 17 settembre 2020 e ricostituito con successivo decreto del 4 maggio 2026;
- **2 rappresentanti delle persone con malattia rara sono stati individuati fra i componenti del Comitato Nazionale Malattie Rare** (come previsto dall'art. 8 della Legge n. 175/2021) la cui composizione, dopo la naturale scadenza, è stata rinnovata a gennaio 2026;
- **UNIAMO figura anche, da luglio 2023, fra gli invitati permanenti dell'Osservatorio Nazionale sulla condizione delle persone con disabilità.** Da ultimo, nell'autunno 2023, un rappresentante di **UNIAMO** è stato chiamato a far parte del **“Tavolo tecnico per l'analisi e la definizione di elementi utili per una legge statale sui caregiver familiari”**;
- la legge di bilancio 2025 ha istituito il **RUAS – Registro Unico delle Associazioni della Salute** sotto l'egida del Ministero della salute e dell'AIFA al *“fine di valorizzare, nell'interesse pubblico, il contributo, le competenze e la capacità di impatto delle associazioni di pazienti, dei gruppi di associazioni di pazienti e delle loro federazioni”*;
- **il Ministero della Salute sarà tenuto a includere un rappresentante delle associazioni iscritte nel RUAS all'interno degli organismi costituiti presso il Ministero** stesso, quali comitati, tavoli di lavoro, osservatori e gruppi di lavoro, in base all'oggetto specifico e ai percorsi istituzionali attivi. **Analogamente dovrà procedere AIFA per i percorsi decisionali sui farmaci** individuati dalla Commissione scientifica ed economica;
- l'Agenzia Italiana del Farmaco, nella primavera 2026, ha approvato in via definitiva il regolamento di **“AIFA Ascolta”**, una nuova iniziativa, lanciata ancora ad inizio 2025 (sulla scia della Legge n. 207/2024), **volta a rafforzare la partecipazione dei cittadini all'interno del sistema sanitario**;

Da registrare positivamente anche il fatto che, tutte le Regioni/PPAA abbiano recepito con proprio provvedimento il Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026 entro il 2024 e che, a fine 2025, sono **17 le Regioni/PPAA che hanno inserito il tema delle malattie rare nell'ambito degli strumenti generali di programmazione sanitaria** (vigenti o in via di approvazione nel 2025) o che hanno definito un Piano Regionale Malattie Rare.

L'altra faccia della medaglia è rappresentata dalle criticità che persistono, come, in particolare, i tempi lunghi di attuazione dei provvedimenti relativi alle persone con malattia rara. Al riguardo è sufficiente ricordare quanto segue:

- **il panel delle patologie oggetto di screening neonatale (Legge n. 167/2016) non è ancora stato oggetto di aggiornamento, rendendo di fatto ancora “inefficace” la Legge n. 145/2018** che aveva previsto l'allargamento dello screening neonatale alle malattie neuromuscolari di origine genetica, alle immunodeficienze congenite severe e a malattie da accumulo lisosomiale. **Ad aprile 2026 le competenti commissioni parlamentari hanno espresso parere favorevole sul decreto ministeriale di aggiornamento dei Livelli Essenziali di**



Assistenza (LEA) cd. “iso-risorse” - in quanto le misure previste sono già coperte dalle risorse SSN esistenti – che, fra le altre cose, prevede il **riconoscimento formale nei LEA dello screening per la SMA e il riconoscimento di 7 nuovi codici di esenzione per malattie rare**. L'estensione del programma di screening neonatale ad 8 ulteriori patologie è, invece, demandata ad un successivo Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri di aggiornamento dei LEA;

- **il nuovo nomenclatore dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica è entrato in vigore solo il 1 gennaio 2025 ovvero a 8 anni di distanza dall'aggiornamento dei LEA e, nel corso del 2025, il TAR del Lazio ne ha disposto la sospensione** per “grave difetto di istruttoria”, dando al Ministero della Salute un anno di tempo (che scade il 21 settembre 2026) per riformularlo;
- **ad oggi buona parte dei provvedimenti attuativi delle misure specifiche previste dalla Legge n. 175/2021** - come quelli legati agli incentivi per lo sviluppo dei farmaci orfani e al fondo di solidarietà per il sostegno del lavoro di cura e assistenza delle persone affette da malattie rare - **non è ancora stata approvata**;
- **a 18 mesi dalla sua istituzione**, avvenuta con la legge di bilancio 2025, **non vi è ancora traccia del RUAS – Registro Unico delle Associazioni della Salute**.

Anche in ragione di questi ritardi, **negli ultimi 10 anni si è osservato un incremento rilevante del ricorso alle assicurazioni sanitarie volontarie (+ 3 miliardi di euro dal 2014 al 2015) e, soprattutto, della spesa sanitaria diretta delle famiglie (+ 9 miliardi di euro nel periodo considerato) con un conseguente e rilevante problema di equità nell'accesso alle cure da parte della popolazione**.

A questi aspetti, si aggiunge il permanere **anche di rilevanti disomogeneità territoriali nell'accesso ai servizi sanitari, socio-sanitari e sociali** di cui sono esemplificazione:

- l'eterogeneità nella distribuzione geografica degli ospedali italiani che partecipano alle ERN: 7 Regioni/PPAA non hanno alcun centro di riferimento partecipante alle ERN e il 61,5% (n= 48) degli ospedali che partecipano ad almeno un ERN si trova nelle regioni settentrionali. Si tratta di un aspetto non irrilevante anche alla luce del documento di riordino della Rete nazionale malattie rare e del potenziale ruolo, al suo interno, dei cd. “centri di eccellenza” (i centri di riferimento che partecipano alle ERN);
- la difficoltà di accesso alla diagnosi e alla cura come testimoniano i dati sulla **mobilità sanitaria**, soprattutto dei minori con malattia rara esente evidenziati dai RRMR;
- la mancata definizione dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali delle persone con malattia rara in alcuni territori e la diversità dei modelli adottati per la definizione;
- **l'ancora parziale copertura dell'intera popolazione delle persone con malattia rara esenti di alcuni dei Registri Regionali delle Malattie Rare**.



A questi aspetti si aggiunge anche la preoccupazione relativa al **Fondo per i farmaci innovativi** per il quale la legge di bilancio 2026 ha disposto, **a partire dal 2026, una riduzione della dotazione a 1,16 miliardi di euro**: il taglio di 140 milioni di euro è andato a finanziare l'aumento del tetto della spesa farmaceutica diretta.

Con questa edizione di MonitoRare, si giunge al termine del periodo di validità del **Piano Nazionale delle Malattie Rare 2023 – 2026**, approvato in data 24 maggio 2023. Al tempo, questa approvazione ha rappresentato sia un **importante traguardo**, da lungo atteso dalla comunità delle PcMR dopo la scadenza nel 2016 del primo PNMR, che una nuova, importante, sfida per il sistema delle malattie rare con importanti obiettivi - ben 77 - da raggiungere attraverso l'implementazione delle numerose azioni previste (n=115).

Tutte le Regioni/PPAA hanno provveduto a recepire con proprio atto formale il “Piano Nazionale Malattie Rare 2023 – 2026” e il documento per il “Riordino della rete nazionale delle malattie rare”¹³ mentre sono, invece, 19 le Regioni che hanno provveduto all'individuazione di **centro di coordinamento regionale, centri di riferimento e centri di eccellenza per le malattie rare** in accordo ai contenuti del documento di riordino della rete nazionale malattie rare.

Infine, sono ad oggi 16 (su 16¹⁴) le Regioni che hanno già provveduto ad impegnare con atto formale le risorse assegnate (25 milioni di euro) per la prima annualità - anno 2023 - per l'attuazione del “Piano nazionale malattie rare 2023-2026” e il “Riordino della rete nazionale delle malattie rare”. Alcune di queste hanno solo formalmente impegnato la cifra a bilancio regionale senza procedere ancora ad approvare l'atto di allocazione operativa delle risorse: alla data di stesura del presente Rapporto, quindi, risultano **formalmente allocate circa 3/4 delle risorse rese disponibili per l'anno 2023 a sostegno dell'attuazione del PNMR 2023-2026**.

Dall'esame dei primi provvedimenti regionali di impegno delle risorse per l'attuazione del PNMR 2023-2026 **si possono già evidenziare alcuni segnali di criticità legati ai limiti della frammentazione osservata nella distribuzione delle risorse e alla dispersione delle risorse** su più obiettivi (generalmente neanche chiaramente esplicitati) che rende difficile, se non impossibile, qualsiasi valutazione sull'efficacia e l'impatto derivante dall'utilizzo delle risorse.

Da segnalare che le risorse relative alla seconda annualità (anno 2024) di cui all'Intesa CSR del 9 novembre 2023 dovrebbero rientrare nel provvedimento del CIPESS relativo al finanziamento del Servizio Sanitario Nazionale per l'anno 2026.

Il PNMR 2023-2026, nell'anno conclusivo del suo periodo di riferimento, presenta ancora un forte ritardo nell'attivazione di molte delle misure previste. Se quindi va positivamente valutata l'approvazione del Piano e tutto il lavoro prodromico assicurato da parte delle Regioni/PPAA con l'individuazione dei centri, non si può non rilevare

13. Cfr. Paragrafo C. Lo stato di implementazione del Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026

14. Sono escluse dal riparto le Regioni e Province Autonome a meno della Regione Sicilia.



l'incompiutezza dell'opera che non è, al momento, riuscita a implementare appieno le numerose (forse troppe?) e articolate previsioni contenute nel Piano.

Il confronto con i dati relativi all'anno 2024 evidenzia, comunque dei progressi importanti con particolare riferimento alle aree di intervento della "Informazione" e della "Diagnosi" mentre rimangono più critiche le aree di intervento della "Prevenzione" (anche perché trattasi, in buona parte, della previsione di interventi rivolti alla generalità delle popolazione e che non sempre coinvolgono direttamente le reti regionali per le malattie rare), della **"Ricerca"**, dei **"Registri"**, e dei **"Percorsi assistenziali"**.

Al riguardo, avvicinandosi ad una nuova stagione di programmazione, anche alla luce delle evidenze contenute in questo rapporto, si ritiene utile suggerire di **ragionare per priorità in modo da focalizzare gli sforzi di tutti gli stakeholder su un numero ristretto di obiettivi, chiaramente definiti e misurabili**, in maniera tale da garantire un ulteriore progresso nella condizione delle persone con malattia rara nel nostro Paese a cui questo Rapporto è dedicato.





Simone, 18 anni
sindrome di Kabuki
Stage al ristorante