

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. In queste prime pagine ci cimentiamo con l'arduo compito di provare a fare sintesi della fotografia di questa undicesima 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.

Alcuni esempi dei punti di forza del sistema delle malattie rare in Italia che l'undicesima edizione di MonitoRare conferma sono:

- **l'accessibilità del farmaco¹**

- Al 31 dicembre 2023², su un totale di 155 farmaci orfani autorizzati dall'EMA, **146 erano disponibili in Italia** (94,2%, in crescita rispetto all'anno precedente);
- nel 2023 sono state erogate **14,9 milioni di dosi di farmaci orfani** (3,5 mln in più dell'anno precedente), vale a dire **appena lo 0,05% del consumo farmaceutico totale**;
- **la spesa per i farmaci orfani nel 2023 è stata pari a 2.231,5 milioni di €** con un'**incidenza del 8,5% sul totale della spesa farmaceutica**; 1.096 milioni 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 ai 68 del 2024** (erano appena 13 nel 2012);
- **il numero di persone con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA** (di cui alla Legge 326/2003, Art. 48) prosegue la discesa avviata nel 2021, a seguito delle modifiche introdotte nei criteri di accesso, arrivando nel **2024 a 92**, dopo aver assistito ad un aumento esponenziale negli anni precedenti, passando dalle 20 persone del 2016 alle 424 del 2020;
- Nel 2024 sono state **3.503 le persone con malattia rara trattate in uno dei 28 programmi di uso compassionevole attivi**, di cui 16 (per un totale di 1.000 pazienti; + 490 su 2023) hanno riguardato medicinali che hanno ricevuto la designazione orfana da parte del COMP e 12 farmaci destinati alle malattie rare pur non avendo ricevuto la qualifica di farmaco orfano (per un totale di 2.503 pazienti; + 749 su 2023);
- ben **12 delle 27 Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) con approvazione europea, sono attualmente rimborsate in Italia**, 4 ATMP sono in corso di valutazione da AIFA e 2 non hanno ottenuto la rimborsabilità. La spesa complessiva a livello nazionale per le ATMP è cresciuta nel 2023 arrivando a 121,4 milioni di euro (+41,6% rispetto al 2022);

1. Cfr. Paragrafo B3. Trattamenti

2. I dati 2024 non sono ancora disponibili.

- **l'accesso alle informazioni**³
 - **sono 17 le Regioni/PPAA** che hanno un **sistema istituzionale di informazione specificatamente dedicato alle malattie rare**: quasi 11.400 le PcMR con le quali sono entrate in contatto nel 2024, alle quali si devono aggiungere le oltre 2.400 PcMR entrate in contatto con il Telefono Verde Malattie Rare del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (CNMR-ISS);
 - oltre 37 milioni gli accessi e oltre 7 milioni le pagine visitate nell'ultimo anno sul sito www.malattierare.gov (quasi il doppio rispetto al 2022);
- **la formazione**⁴
 - il numero di corsi ECM dedicati alle malattie rare si assesta a 76 nel 2024⁵, (di cui 18 con la presenza di un rappresentante di UNIAMO fra i relatori) trend in continuo aumento; si registra positivamente un ritorno alla **formazione in presenza**;
- **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 167/2016. Più della metà delle Regioni/PPAA, inoltre, hanno ampliato, spesso nell'ambito di progetti sperimentali, il panel di malattie considerate anche ad altre patologie;
 - Dal 2022 la copertura della popolazione da parte dello SNE è praticamente totale;
 - 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. **A fine 2024 gli screening audiologico neonatale e oftalmologico neonatale sono attivi in tutto il territorio nazionale**;
 - Confermato anche per il 2025 il finanziamento di **1 milione di euro** del **"Fondo per i test Next-Generation Sequencing" per la diagnosi delle malattie rare**;
- **la qualità e la copertura dei sistemi di sorveglianza**⁷
 - 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): quasi 500.000 le persone con malattia rara** viventi al 31.12.2023 e inserite **nei RRMR** della Regione di residenza (+30.000 unità rispetto all'anno precedente);

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

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.

- la **prevalenza** stimata **sulla popolazione** delle persone con malattia rara viventi al 31.12.2023 e inserite nei RRMR sale a **0,84% (0,94% 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 2023** è **compresa fra le 585.000 unità e le 738.000 unità**. La **stima dei minori** è compresa fra le **103.500** e le **127.000 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 15,2%**, 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 13,6%. Tutti gli altri gruppi di patologie fanno registrare un peso percentuale sul totale minore del 10%;
- **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 9,1% 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 anni**⁹;
- **la ricerca**¹⁰
 - dopo la crescita osservata fino al 2021, **prosegue la riduzione degli studi clinici autorizzati sulle malattie rare sul totale delle sperimentazioni cliniche (163 nel 2024 pari al 27,1% del totale)**.
 - Anche nel 2024, pur in misura minore rispetto agli anni precedenti, **le sperimentazioni cliniche sulle malattie rare in Fasi I e II superano la soglia del 50%** (50,9% nel 2024) e, in particolare, si nota un deciso incremento in termini percentuali degli studi clinici di Fase I (quasi 1 su 5) negli ultimi 3 anni;
 - La distribuzione delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare per tipologia di medicinale conferma la **prevalenza dei principi attivi di natura chimica** (52,4% del totale in linea con il 55,8% del totale delle sperimentazioni cliniche 2024);
 - Sono **42 su 51** (1 in più dell'anno precedente) **le biobanche aderenti al network BBMRI, che raccolgono campioni di malattie rare sul territorio nazionale**:
 - 22.159 i campioni raccolti nel corso dell'ultimo anno (+ 6.326 rispetto all'anno precedente);
 - 2.624 i campioni distribuiti nel corso dell'anno (+ 554 rispetto all'anno precedente);

9. Questo secondo dato è relativo a 16 Regioni/PPAA (copertura: 72,7% della popolazione nazionale).

10. Cfr. Paragrafo B4. Ricerca

- A giugno 2025, **l'Agenzia Italiana del Farmaco ha lanciato un nuovo bando di ricerca indipendente, con uno stanziamento di 17,8 milioni di euro, interamente dedicato alle malattie rare.** Le risorse derivano dall'incremento del cd. Fondo AIFA costituito dal contributo sulle spese promozionali sostenute annualmente dalle aziende farmaceutiche disposto dalla Legge n. 175/2021;
- **i centri di riferimento¹¹**
 - sono **262 i centri di riferimento per le malattie rare** identificati da Regioni/PPAA (4,4 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 2023 con 1.250 pazienti in entrata rispetto alla mobilità passiva (pazienti in uscita, 236 nel 2023)**
 - nel corso del 2024 sono stati approvati altri 19 **Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA)** da parte di Regioni/PPAA portando il numero complessivo a oltre **346 PDTA** definiti a fine 2024;
- **l'attiva partecipazione delle persone con malattie rare e dei loro rappresentanti associativi¹²**
 - **17 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 del 19 agosto 2016 *"Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie"*;
 - **1 rappresentante delle persone con malattia rara è componente del centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali** previsto dalla Legge 11 gennaio 2018, n. 3 *"Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute"*;
 - **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;
 - **2 rappresentanti delle persone con malattia rara sono stati individuati fra i componenti del Comitato Nazionale Malattie Rare** come previsto dall'art. 8 della L. 175/2021;
 - **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"**;

11. Cfr. Paragrafo B2. Presa in carico

12. Cfr. Paragrafo B7. Empowerment delle associazioni

- 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.

Da registrare positivamente anche:

- **l'entrata in vigore il 30 dicembre 2024 del nuovo tariffario delle prestazioni di specialistica ambulatoriale e dell'assistenza protesica**, già previsti dal DPCM di aggiornamento dei LEA del 2017 ma fermi ancora, rispettivamente, al 1996 e al 1999;
- il fatto che, a fine 2024, 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 2024) o che hanno definito un Piano Regionale Malattie Rare.

L'altra faccia della medaglia è rappresentata dalle criticità che persistono, come 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 non è ancora stato oggetto di aggiornamento, rendendo di fatto ancora “inefficace” la Legge 30 dicembre 2018, n. 145** 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 2025, il Ministero della Salute ha presentato la **bozza** del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri che contiene il nuovo **aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e prevede l'estensione del programma di screening neonatale per 8 ulteriori patologie**.
- **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**.

Permangono, inoltre, ancora anche 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;
- **le differenze riscontrabili nella distribuzione territoriale delle strutture sanitarie abilitate alla somministrazione delle ATMP** (0,8 centri per 1 milione di abitanti nelle Regioni del Sud vs. 1,2 al Nord);
- 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 aggiungono anche due altri elementi da valutare con particolare attenzione, legati alla tenuta economica del sistema. La **capienza del Fondo per i farmaci innovativi**, recentemente oggetto di intervento con la legge di bilancio 2025, è stata finora sufficiente ma con l'arrivo dei nuovi trattamenti previsti nei prossimi anni, potrebbe raggiungere il suo limite massimo creando serie difficoltà di accesso ad alcuni farmaci. Dobbiamo poi tener conto dell'effetto “di ritorno” legato alla scadenza dell'innovatività, che porterà molte ATMP a dover essere rimborsate nell'ambito dei LEA ordinari direttamente dai Centri erogatori/Regioni. Altri trattamenti ad alto costo, non necessariamente innovativi, hanno iniziato gli iter approvativi. Questo potrebbe, se non adeguatamente inserito nella programmazione, incidere già in un prossimo futuro (e in alcuni casi già ci sono segnali in questo senso) sui budget e sulla sostenibilità economica: questo pone seriamente a rischio, per le persone con patologie rare e ultra-rare, l'accesso a cure che hanno dato prova di enorme vantaggio clinico.

L'intervenuta approvazione del **Piano Nazionale delle Malattie Rare 2023 - 2026** in data 24 maggio 2023, rappresenta, da un lato un **importante traguardo** (anche per l'attenzione dedicata in maniera molto più ampia rispetto al precedente piano al tema dei trattamenti, farmacologici e non), da lungo atteso dalla comunità delle PcMR, ma al tempo stesso rappresenta un **nuovo punto di partenza** per altri, importanti, obiettivi - ben 77 - da raggiungere attraverso l'implementazione delle azioni previste (n=115).

Ad oggi, **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.**

Sono, invece, 19 le Regioni che hanno già 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. Mancano ad oggi formalmente ancora all'appello solo le Province Autonome di Bolzano e Trento.

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

Infine sono ad oggi 15 (su 16¹⁴) le Regioni che hanno già provveduto ad impegnare con atto formale le risorse assegnate per l'anno 2023 (25 milioni di euro) per l'attuazione del "Piano nazionale malattie rare 2023-2026" e il "Riordino della rete nazionale delle malattie rare": all'appello manca solo la Regione del Veneto anche se va evidenziato come altre 4 Regioni – Calabria, Campania, Puglia e Sicilia – di fatto abbiano ad oggi 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 2/3 delle risorse rese disponibili per l'anno 2023 a sostegno dell'attuazione del PNMR 2023-2026**.

Dall'esame dei primi provvedimenti di impegno delle risorse per l'attuazione del PNMR 2023-2026 **si possono già evidenziare alcuni segnali di criticità legati ad una 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 sottolineare positivamente l'esperienza di alcune Regioni** come l'Emilia-Romagna e la Lombardia **che non solo hanno individuato degli obiettivi specifici di finalizzazione delle risorse ma hanno anche già previsto i relativi indicatori di valutazione**.

A due anni dalla sua approvazione, **il PNMR 2023-2026 è di fatto, ancora ai nastri di partenza** ma le azioni intraprese di recepimento del PNMR e di individuazione dei centri da parte delle Regioni/PPAA sono, di fatto, prodromiche alla sua piena implementazione: ora serve l'impegno di tutti per mettere a terra le numerose e articolate previsioni contenute nel Piano.

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