



MAGI-EUREGIO



Rare genetic diseases: health care in the countries of the European Union

Dr. Matteo Bertelli, President of the International Institute of Medical Genetics MAGI

Confocooperative Bolzano, Via Galilei 2/E, Bolzano, Italy

AUTONOME PROVINZ
BOZEN - SÜDTIROL

Abteilung 34 - Innovation, Forschung,
Entwicklung und Genossenschaft



PROVINCIA AUTONOMA
DI BOLZANO - ALTO ADIGE

Ripartizione 34 - Innovazione, Ricerca,
Sviluppo e Cooperative

RARE DISEASES

*The World Health Organisation (WHO) estimates that **rare diseases (RD)** are 10% of known human diseases. It is estimated that **6-8% of the European population (27-36 million people)** suffer from RD.*

*In **Italy**, patients with RD number **450,000-600,000**, of which only 300,000 have forms included in the current list of Law no. 279/2001.*

***Delay in the diagnosis** of RD **depends on various factors**, including their **extreme rarity, doctors' lack of experience with them**, non-diagnostic clinical signs, absence or **limited availability of diagnostic tests**, fragmentation of intervention and inadequate health systems.*

***Delayed recognition** means that patients are often treated in inappropriate ways.*

National Health Service (NHS)

Specific health policies have been adopted to improve healthcare for patients with RD, to plan intervention and to improve scientific knowledge:

- RD are considered a priority of public health in all national health programmes since 1998;
- laws have been passed (Law no. 124/1998, Law no. 279/2001 and State-Region agreements;
- special funds have been allocated to cofinance specific regional programmes for actuation of national health programmes for RD.

NHS: summary of Italian legislation

LE MALATTIE RARE IN ITALIA: BASE NORMATIVA

D.M. 279/01

- Istituisce una rete epidemiologico-assistenziale dedicata alle malattie rare (costituita da Presidi / Centri)
- Istituisce il Registro Nazionale Malattie Rare all' Istituto Superiore di Sanità
- individua **284 malattie e 47 gruppi di malattie rare** definisce le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie

Accordo Stato Regioni 2001-2

Tavolo interregionale

Accordo Stato Regioni 2007

- che le Regioni si impegnano ad attivare i **registri regionali**
- che **il RNMR produca le evidenze epidemiologiche a supporto della definizione ed aggiornamento dei LEA** nonché delle politiche e della programmazione nazionale
- che i registri regionali siano a supporto della programmazione a livello locale e alla gestione dei servizi e **dell'assistenza** dei pazienti

Decreto Ministeriale 15 aprile 2008

Limits of Law no. 279/2001

- Only about 20% of known rare diseases (RD) are included in the National List of RD (Enclosure 1 of the law).
- Many RD known to science, recognised by major international organisations and many other emerging RD, are not recognised by the health system. This means that patients do not have sufficient cover.
- Patients therefore travel from place to place for diagnosis and are completely on their own, compared to patients having recognised RD.

National Health System Organisation:

the example of the Autonomous Province of Trento

Province



Europe



Nation



Region



Greater Area



European healthcare

As of 1st June 2013, all European citizens, including young children, will receive a European health card. This card will simplify procedures if healthcare in other member states is required.



More Europe in health – towards a single health service

An emerging priority is the creation of centres specialised in the care of specific diseases that can be used by patients from different European countries. The result save resources at national level and these can be allocated to more critical sectors

International health mobility among EU states

The system of international mobility is part of a larger system of state healthcare that aims to ensure healthcare to patients who move between states of the EC. According to EC social security regulations nos. 1408/71 and 574/72 and individual conventions, persons who move in Europe and in convention states for various reasons (tourism, study, work, pensioners changing residence) are entitled to healthcare.

On the basis of these agreements, healthcare is provided and the appropriate organisations linking EU states send the invoices to the Italian Ministry of Health, requesting reimbursement. In turn the Ministry, on behalf of the Regions and their local health authorities, asks foreign states to reimburse credits for healthcare provided to foreigners in Italy. Debits and credits are attributed to the respective local health authorities and when the quota of the national health fund is assigned to the Regions, debit-credit compensation is taken into account.

The EC considers it indispensable to institute a **European Reference Network for Rare Diseases to promote** (when appropriate) **transfer and exchange of experience, and exchange of information, data, biological samples, radiological images and other diagnostic elements, instead of moving patients**



Piano nazionale Malattie Rare 2013-2016
Ministero della Salute

MAGI'S LAB

Diagnostics for Rare Genetic Diseases

MAGI'S EXPERIENCE

PATHOLOGY	PREVALENCE [§]	ESTIMATED PREVALECE *		
		TRENTO PROV.	GREATER AREA	ITALY
Hereditary Retinal Dystrophies	1/4.000	133	1658	14921
Hereditary limphedema	1/10.000	53	663	5969
Hereditary Glaucoma	1/10.000	53	663	5969
Congenital vascular malformation	1/10.000	53	663	5969
non syndromic genetic obesity	1/2.000	71	885	7958
TOTAL		363	4532	40786

[[§]Source: Orphanet (<http://www.orpha.net/>)]; *ISTAT 2012

MAGI'S LAB

Diagnostics for Rare Genetic Diseases

MAGI'S EXPERIENCE

PATHOLOGY	PREVALENCE [§]	DIAGNOSTIC LABS IN THE TRIVENETO GREATER AREA (including MAGI)	DIAGNOSTIC LABS IN ITALIA (including MAGI)	DIAGNOSTIC LABS IN EUROPE (including MAGI)
Hereditary Retinal Dystrophies	1/4.000	1	3	7
Hereditary limphedema	1/10.000	1	1	4
Hereditary Glaucoma	1/10.000	1	3	5
Congenital vascular malformation	1/10.000	1	3	4
non syndromic genetic obesity	1/2.000	1	2	8

[Source: Orphanet (01-09-2013)]

What has been done

Diagnoses by MAGI thanks to the establishment of a network of specialised hospital centres

Clinical network



Samples analysed

PAZIENTI ANALIZZATI IN UN ANNO



Premiazione dalla Commissione Sanità del Senato della Repubblica Giugno 2012

- DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE
- GLAUCOMI GIOVANILI
- MALFORMAZIONI VENOSE
- MALFORMAZIONI LINFATICHE
- OBESITA' GENETICHE

Gent.ma Dott.ssa Paola Pompermaier
Rappresentante della Provincia Autonoma di Trento
Bruxelles

Oggetto: Il ruolo delle associazioni di pazienti e medici specializzati nella costruzione di una rete europea di malattie genetiche rare: esperienze e prospettive di MAGI", Bruxelles 13 giugno

Siamo profondamente grati per l'opportunità che ci viene generosamente offerta per poter rappresentare, nel più ampio contesto istituzionale europeo, la grave realtà di estremo disagio ed emarginazione cui sono relegati in Italia i malati di linfedema. La nostra Associazione nasce in Italia nel 2007 tra malati di linfedema, loro familiari e volontari, per diffondere la conoscenza di questa patologia e per tentare di sensibilizzare il Ministero della Salute affinché riconosca tale patologia come cronica invalidante e inaggravante (definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità) e non come erroneamente viene oggi definita una semplice affezione dermatologica. L'associazione è presente in tutto il territorio nazionale mediante i referenti regionali che curano direttamente i rapporti con le Asl, gli assessorati regionali e collaborano direttamente con medici specialisti e ricercatori nella diffusione di notizie utili verso chi è affetto da tale patologia.

Una anomalia che vorremmo riportare riguarda il riconoscimento (più che legittimo) del Ministero della Salute (mediante il mod. E112) ai malati di linfedema italiani di poter usufruire cure gratuite all'Estero (Germania e Austria) dove sono attive nell'ambito dei rispetti Servizi sanitari, cliniche specializzate dedicate alla riabilitazione di dette patologie.

Ogni malato di linfedema, per poter usufruire dei necessari 2 o 3 cicli annuali di cure riabilitative, da effettuare in centri di riferimento italiani, deve invece sostenerne in proprio i relativi costi, aggravati, tra l'altro, degli oneri per l'acquisto dei necessari kit di bendaggio, dei costosi tutori elastici su misura (all'estero invece vengono forniti con un modesto ticket) in ragione di due per anno, nonché dei farmaci d'uso, per la totalità presenti sul mercato come integratori.

I malati di linfedema per curarsi, devono singolarmente sostenere dei costi che variano mediamente tra i 6000 e i 13.000 euro l'anno, esclusi interventi chirurgici e tenere conto che tali costi dovranno essere sostenuti a vita.

Nella generalità dei casi, risultano degli oneri non sostenibili da ogni nucleo familiare, così che registriamo, nel forum dei nostri siti, con frequenze sempre più ravvicinate, l'amaro e doloroso sfogo di nostri solidali in patologia, che rappresentano l'estremo disagio, anche economico e la scelta consequenziale e obbligata, di non curarsi più, perché materialmente e oggettivamente impossibilitati.

Più recentemente, constatato che da parte ministeriale si procrastina l'emissione delle linee guida e il riordino del L.E.A., in stretta collaborazione con la rete linfologica, coordinata dal prof. Michelini e dalla Magi del Dr. Bertelli, si è operato un pressing su talune realtà sanitarie di alcune regioni italiane, dove si è riscontrata una certa sensibilità e attenzione, per promuovere e implementare attività riabilitative per i malati di linfedema, supportate dalla concessione di tutori elastici, a carico delle Regioni. Così, anche se lentamente e a macchia di leopardo, qualcosa comincia, dal basso, a muoversi, a favore del linfedema, in regioni come il Piemonte, la Lombardia, la Toscana, il Trentino Alto Adige, la Puglia, la Basilicata e la Sicilia. L'associazione, mediante i suoi siti e le sue pagine attive sui principali social-network, funge da cassa di risonanza tra la comunità scientifica, che si occupa della materia linfedema e i malati, che altrimenti sarebbero tagliati fuori da ogni notizia al riguardo, così come l'associazione esercita il ruolo di banca dati, nel selezionare tramite il suo comitato scientifico, le segnalazioni pervenute, riguardo a centri di riferimento per la cura del linfedema che garantiscano appropriatezza e livello qualitativo di prestazioni.

Coltiviamo una speranza, a nome di migliaia di ammalati europei di linfedema primario e secondario, che da questo congresso possa diffondersi un messaggio forte e chiaro magari approvando una mozione unitaria da diffondere ai media, ove medici specialisti e ricercatori, fisioterapisti e fisioterapisti, unitamente alle associazioni a tutela dei malati di linfedema possano impegnare i parlamentari più sensibili al diritto alla salute e alle pari opportunità tra malati, specie se disabili e portatori di malattie rare, a formulare, discutere, esaminare e votare in seno al Consiglio d'Europa una Norma che impegni i Governi di Tutti gli Stati Membri all'obbligatorietà dell'assistenza e della ricerca delle malattie rare e del linfedema in particolare, a diffonderne la conoscenza e ad eliminare la difformità di trattamento dei pazienti di tale patologia, tra gli Stati Membri (il linfedema è riconosciuto e curato egregiamente dai Servizi Sanitari di Austria, Francia e Germania).

Ci vogliamo augurare che Questa Autorevole ed Ospitale Istituzione Regionale del Trentino Alto Adige, che ha sempre dimostrato sensibilità e disponibilità nei confronti degli ammalati della nostra patologia, possa integralmente accogliere questo nostro accorato appello per una causa che riteniamo di giustizia ed equità.

Con i sensi della nostra più viva gratitudine e stima.

Siracusa, 29.05.2013

Francesco Forestiere, Presidente

Primary hereditary lymphedema

A paradox of the Italian NHS

The Ministry for Health allows Italian lymphedema patients to receive healthcare abroad (Germany and Austria) where NHSs have clinics specialised in rehabilitation of patients with RD (mod. E112).

In Italy, lymphedema patients wishing to obtain rehabilitative healthcare in Italian centres must pay their own costs, including bandage kits, expensive customised elastic splints (provided for a modest nominal cost in other countries) and medicines.

Their healthcare costs €6000-13000/year, for a lifetime, excluding surgery. In most cases, these costs cannot be sustained by families.

Thanks to collaboration between MAGI, Associazione SOS Linfedema and the lymphology network coordinated by prof. Michelini, the health systems of certain Regions of Italy, where awareness and attention were encountered, were urged to promote and implement rehabilitation for patients, sustained by supply of elastic tutors by the Regions.

Results recently published by our group (Michelini S et al., 2012)

Italian patients with primary lymphedema phenotype	46
Patients with positive family history and lymphedema phenotype	42/46 (91%)
Patients carried VEGFR3 or FOXC2 non-common nucleotide changes	12/46 (26%)
Patients VEGFR3-related	6/12 (13%)
Patients FOXC2-related	6/12 (13%)
VEGFR3 or FOXC2 non-common nucleotide changes in healthy subjects	0/100
VEGFR3 or FOXC2 non-common nucleotide changes annotated in dbSNP NCBI	0/12

[Clinical and genetic study of 46 Italian patients with primary lymphedema.](#)

Michelini S, Degiorgio D, Cestari M, Corda D, Ricci M, Cardone M, Mander A, Famoso L, Contini E, Serrani R, Pinelli L, Cecchin S, **Bertelli M.**

Lymphology. 2012 Mar;45(1):3-12. Erratum in: Lymphology. 2012 Jun;45(2):87.

Study of Retinitis Pigmentosa patients

Twenty-two mutations were identified in 19 of 56 patients analysed
12 of the mutations had never been reported before

TABLE 2. PREDICTION OF THE FUNCTIONAL IMPACT OF NEW MUTATIONS

Proband	Phenotype	Gene	Nucleotide change	Protein effect	SIFT	Mutation Taster	PolyPhen2
P2 [F2]	adRP	RHO	c.545G>T	p.Gly182Val	P* [0]	P [0,99]	Prob# [1]
P15 [F3]	arRP	EYS	c.-459C>T	Unknown	-	-	-
P15 [F3]	arRP	EYS	c.9299_9302del	p.Thr3100Lysfs*26	-	-	-
P24	sRP	EYS	c.4891C>T	p.Pro1631Ser	B† [0,06]	B [0,99]	B [0,12]
P24	sRP	EYS	c.6415T>C	p.Cys2139Arg	P [0]	B [0,99]	Prob [0,97]
P33	sRP	EYS	c.8779T>C	p.Cys2927Arg	P [0]	B [0,85]	Prob [0,99]
P35 [F5]	XL-RP	RPGR-ORF15	c.2023G>T	p.Glu675*	-	-	-
P36 [F6]	XL-RP	RPGR	c.443G>T	p.Gly148Val	P [0]	P [0]	Prob [0,99]
P39 [F11]	XL-RP	RPGR-ORF15	c.1967del	p.Asp656Valfs*41	-	-	-
P45	USHER2	USH2A	c.2071T>C	p.Cys691Arg	P [0]	P [0,99]	Prob [0,99]
P51	USHER2	USH2A	c.2013_2016del	p.Arg671Serfs*84	-	-	-
P52 [F10]	USHER2	USH2A	c.3938A>G	p.Asn1313Ser	B [0,42]	P [0,83]	B [0,03]

Clinical and molecular genetic study of 12 Italian families with autosomal recessive Stargardt disease.

Oldani M, Marchi S, Giani A, Cecchin S, Rigoni E, Persi A, Podavini D, Guerrini A, Nervegna A, Staurenghi G, Bertelli M.

Genet Mol Res. 2012 Dec 17;11(4):4342-50. doi: 10.4238/2012.October.9.3.

Prospectives

- Promote health in the EU by facilitating access to diagnosis and care for rare genetic diseases
- Tackle healthcare differences between countries and regions of the EU
- Favour adoption of quality principles, standards and laws to protect patients needing periodic controls and routine care
- Identify or create centres of excellence for specific care
- Promote and direct patients to specialists, centres of excellence and active clinical trials
- Create a common databank of diagnostic criteria, genetic, clinical and family data for clinical applications and research
- Promote exchange of data, biological samples and other diagnostic material between specialist centres and diagnostic labs



MAGI-EUREGIO

HEALTH WORKERS

CITIZENS

POLITICIANS

ASSOCIATIONS



***Thank you
for your
attention!***

*To be an active part of healthcare development and quality of life improvement is our
right and duty!*