

# La Rete Regionale delle Farmacie Oncologiche: lo stato dell'arte a distanza di un anno

***Daniela Carati***

Servizio Politica del Farmaco  
Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

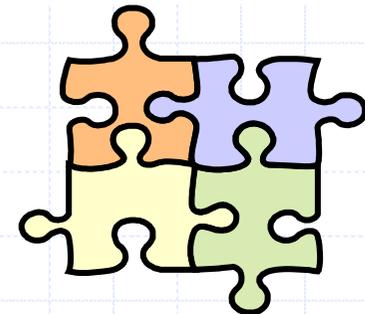
Bologna 19 e 20 ottobre 2010  
II corso regionale

# L'innovazione farmacologica in oncologia: i problemi

- Alto costo e nuove indicazioni per farmaci in commercio: trend in crescita
- Patologia in aumento, nuove diagnosi
- Protocolli in continua evoluzione/modifica sulla base di nuovi risultati clinici
- Farmaci innovativi (nuovi!) tendono ad essere utilizzati sempre più in linee precoci di terapia



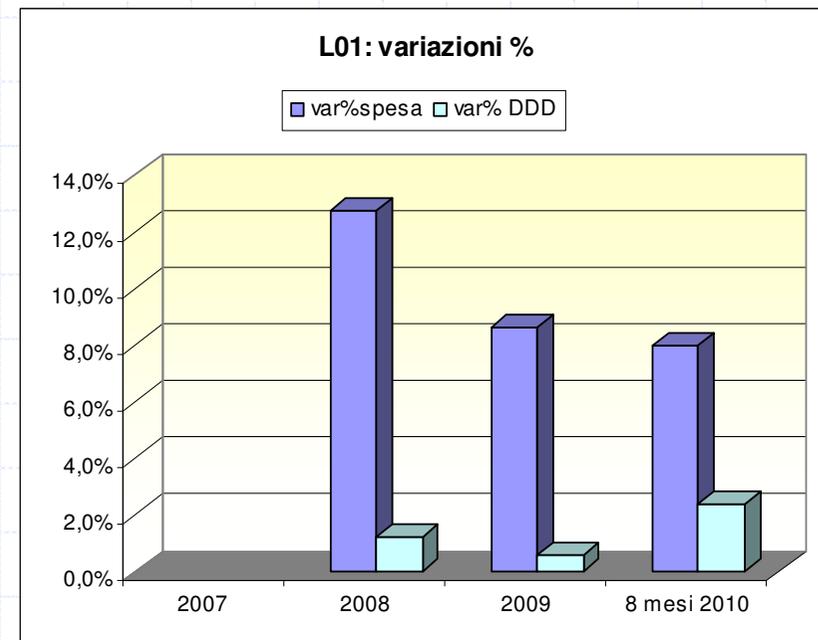
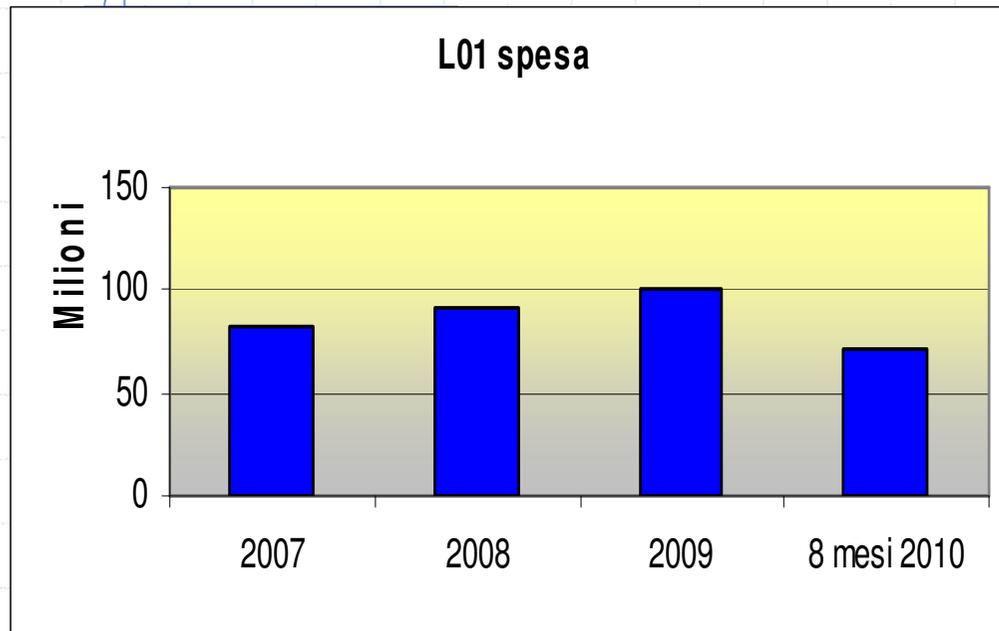
**SOSTENIBILITA' DEL SISTEMA**



# L'equilibrio: le sfide



# L'andamento regionale dei consumi e della spesa: L01 - Antineoplastici



# Il contributo della Rete delle farmacie oncologiche - ROFO

Dalle Linee di programmazione regionali 2009 e 2010

## Necessità di:

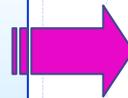
- ◆ tutelare gli operatori per quanto riguarda al sicurezza, completando la realizzazione dei Laboratori centralizzati
- ◆ governare le risorse organizzative ed economiche
- ◆ garantire la qualità della produzione, in modo omogeneo nei **centri di allestimento (UFA)**, condividendo le migliori pratiche di lavoro, con la standardizzazione di criteri tecnici ed organizzativi
- ◆ pervenire all'adozione di parametri omogenei nei programmi informatizzati per la gestione del processo terapeutico, compreso l'allestimento
- ◆ Implementare negli applicativi informatici un "data set di parametri clinici" per un concreto governo dell'area oncologica farmaceutica



# Dal questionario delle farmacie ospedaliere 2009

4.337.979 abitanti in Regione  
11 Aziende sanitarie  
5 Aziende ospedaliere (4 AO-U)  
2 Istituti di ricerca  
60 ospedali

**11 Farmacie Ospedaliere con Centri UFA**  
**1 Farmacista che opera sotto la responsabilità di Centro Onco**  
**23 Centri di oncologia che preparano in autonomia**



**La situazione 2010  
a distanza di 1  
anno**

**12 Farmacie Ospedaliere con Centri UFA**  
**5 in corso di istituzione Centro UFA**  
**(18 Centri di oncologia che preparano in autonomia)**

# I Centri UFA regionali coinvolti per lo sviluppo del ROFO



Centri UFA/ ROFO



Centri da istituire



Centri UFA

# Il ROFO: la progettualità anni 2009-2010

- ◆ Realizzazione del 1° Corso regionale per farmacisti e tecnici dell'Area Oncologica - ottobre 2009, con ulteriori stage formativi, finalizzato al miglioramento della qualità e sicurezza tramite la condivisione delle migliori pratiche di allestimento (+ stage)
- ◆ Realizzazione del 2° corso - ottobre 2010, dedicato a correlare gli schemi terapeutici di patologia agli aspetti della prescrizione, allestimento e somministrazione
- ◆ Attività integrate per riferimento/supporto ai Farmacisti oncologi regionali
- ◆ Sviluppo di progetto di ricerca sulla stabilità dei farmaci antitumorali

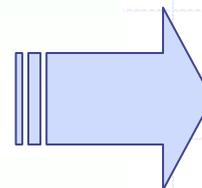
**FORMAZIONE**

**RIFERIMENTO/  
SUPPORTO  
TECNICO**

**RICERCA**

# Il ROFO: la progettualità anni 2009-2010

- ◆ Completamento delle procedure di centralizzazione interna all'ospedale e sul territorio
- ◆ Standardizzazione dei criteri tecnici ed organizzativi
- ◆ Confronto delle procedure informatiche di supporto alla gestione dei Laboratori
- ◆ Monitoraggio dell'uso degli schemi terapeutici e dei nuovi prodotti
- ◆ Produzione di documenti condivisi sulle interazioni, tossicità e **stabilità dei preparati**



**I PERCORSI  
GESTIONALI E  
ORGANIZZATIVI**

**I PERCORSI  
CLINICI**

**I PROCESSI  
TECNICO-  
FARMACEUTICI**

# Lo stato dell'arte della Rete ROFO

Ricognizione delle modalità organizzative presso le aziende sanitarie	Gen. 09
Incontri per Area Vasta	1° trim 09
Il GRUPPO ROFO	2° trim 2009
<b>Formazione:</b> 1° e 2° corso regionale	ott. 2009 e ott. 2010
Il progetto di <b>estensione della stabilità</b> di molecole "critiche"	2010
Il rilievo sull'impiego del <b>bortezomib</b> e gli scarti	1° trim 10
La <b>procedura di allestimento</b> di terapie iniettabili personalizzate di bortezomib	2° trim 10
Confronto sulle <b>modalità di controllo</b> dei Centri UFA	2° trim 10
Confronto procedure informatizzate e modalità di implementazione, anche di <b>parametri clinici</b>	da luglio 2010 In corso

# Focus informatizzazione e parametri clinici

## Obiettivi prioritari della rete oncologica della RER :

- ◆ Definizione di percorsi diagnostico terapeutici nelle principali neoplasie solide
- ◆ Implementazione dei percorsi diagnostico-terapeutici a livello locale
- ◆ Costruzione di un "minimum data set" clinico che ogni centro deve assicurare per ogni paziente preso in carico, in grado di integrare le informazioni derivabili dai flussi informativi correnti
- ◆ Monitoraggio (indicatori di processo e/o esito)

*"Nella situazione attuale l'analisi dei flussi amministrativi correnti, nonostante la grande potenzialità offerta dall'attività di record linkage interno e con i Registri Tumori, non permette di ottenere informazioni relative alle caratteristiche cliniche della popolazione affetta da tumore"..*

**Da Dr. M. Leoni -14 luglio 2010 Regione Emilia-Romagna**

## Focus informatizzazione e parametri clinici

Coerenza con le  
Raccomandazioni  
GREFO

**Fornire alle Aziende gli elementi per  
raggiungere gli obiettivi di governo  
clinico**

“La disponibilità di tali dati dovrebbe essere assicurata per mezzo di un’acquisizione degli stessi da parte degli operatori nel corso della normale attività quotidiana e nell’ambito dell’assolvimento del normale (atteso) debito informativo di tipo clinico..”

*Da Dr. M. Leoni -14 luglio 2010 Regione Emilia-Romagna*

# "Minimum data set" Clinico

## Caratteristiche pazienti

Anagrafica  
PS  
Comorbidity  
-Monitoraggio dinamico  
dell'evoluzione  
delle caratteristiche

## Caratteristiche neoplasia

Sede  
Istotipo  
-Caratterizzazione Biologica  
Staging  
-Monitoraggio dinamico  
dell'evoluzione  
della neoplasia

## Caratteristiche terapia

Terapie locali  
Terapia adiuvante  
Terapie fase avanzata

**Le informazioni ritenute  
essenziali**

*Da Dr. M. Leoni -14 luglio 2010 Regione Emilia-Romagna*

# Il progetto di ricerca sulla valutazione della stabilità di alcune molecole

- ◆ Dalla pratica quotidiana dell'allestimento, si presentano grandi quantità di residui di farmaci antiblastici inutilizzabili
- ◆ Le Schede tecniche dei farmaci presentano valori definiti e limitati di stabilità chimico-fisica dopo diluizione e/o frazionamento
- ◆ ...Ma dalla letteratura emergono informazioni che possono suscitare dubbi e lasciare spazi....

Assicurazione di  
"Qualità"  
regionale

# La stabilità delle terapie antineoplastiche

➤ **La scheda tecnica** spesso non riporta la **stabilità chimico-fisica** finale o è molto limitata, (es. nel Mieloma Multiplo, dopo diluizione si parla di estemporaneità ad es. : **Melfalan 90 min.** compreso il tempo di infusione T amb., **Bortezomib non superare le 8 ore** a T 25°C)

**Altri PA: ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina**, utilizzando **la sacca multidose validità di 30 giorni**, nessuna indicazione di stabilità sulla ulteriore diluizione e si deve fare riferimento a dati di letteratura o a stabilità delle specialità medicinali (es. 2-3h, d.n.p., 7g)

➤ **La stabilità microbiologica** è responsabilità dell'utilizzatore, si consiglia di solito di non superare le 24 ore o l'utilizzo immediato se l'allestimento non viene effettuato in condizioni controllate e validate

Altre FONTI di riferimento oltre alla scheda tecnica

- ✓ Banche dati es. Gofil, Micromedex, Stabilis, ecc..
- ✓ "Handbook on injectable drugs" L. Trissel ed. 14
- ✓ Compendio farmacologico e tecnico-farmaceutico guida S.I.F.O. in Oncologia"; 3° edizione anno 2010

**OFF-LABEL  
tecnico !  
Responsabilità del  
Farmacista**

# Il progetto di ricerca sulla valutazione della stabilità di alcune molecole

## ◆ **Condivisione della metodologia di ricerca secondo regole definite:**

- raccolta di informazioni dalla pratica operativa dei Centri e loro confronto
- definizione delle molecole critiche
- condivisione e analisi della letteratura
- stesura della metodologia del progetto
- allestimento dei campioni e rapporti con Laboratori certificati per le valutazioni di stabilità

Costruzione di specifica procedura per attestare eventuali nuove stabilità



### PROGETTO ROFO

#### a) **METODOLOGIA DI RICERCA DELLA STABILITÀ CHIMICO-FISICA DELLE MISCELE CONTENENTI MOLECOLE IMPIEGATE IN TERAPIA ONCOLOGICA**

##### **Premessa generale**

Le Linee Guida Nazionali per la manipolazione in sicurezza dei farmaci antitumorali individuano la centralizzazione dell'allestimento delle terapie oncologiche e delle attività correlate in Laboratori dedicati, sotto il controllo e la responsabilità della Farmacia Ospedaliera, come il modello ottimale per migliorare la sicurezza degli operatori coinvolti e del paziente; questa soluzione è ritenuta anche la più efficace per razionalizzare la produzione di farmaci



# La molecola sotto osservazione

<b>Bortezomib</b>	<b>INFORMAZIONI COMUNI</b>
<b>concentrazione d'uso (range rispetto alla superficie corporea del paziente)</b>	<b>3,5 mg di polvere da ricostituire 1 mg/ml</b>
<b>diluyente</b>	<b>sodio cloruro 0,9%</b>
<b>Dose</b>	<b>1,3 mg/mq</b>
<b>Indicazioni</b>	<b>In associazione per cura Mieloma Multiplo non trattato in paz. non candidabili a chemioterapia...</b>
	<b>In monoterapia Mieloma Multiplo in progressione</b>
<b>stabilità chimico-fisica dopo ricostituzione</b>	<b>8 H a T. ≤ 25°C</b>
<b>stabilità dopo diluizione</b>	<b>si somministra in bolo</b>
<b>stabilità del flacone/sacca originale dopo perforazione</b>	<b>8 H a T. &lt; 25°C</b>
<b>fotosensibilità</b>	<b>proteggere dalla luce per la conservazione</b>

# Dall'indagine regionale

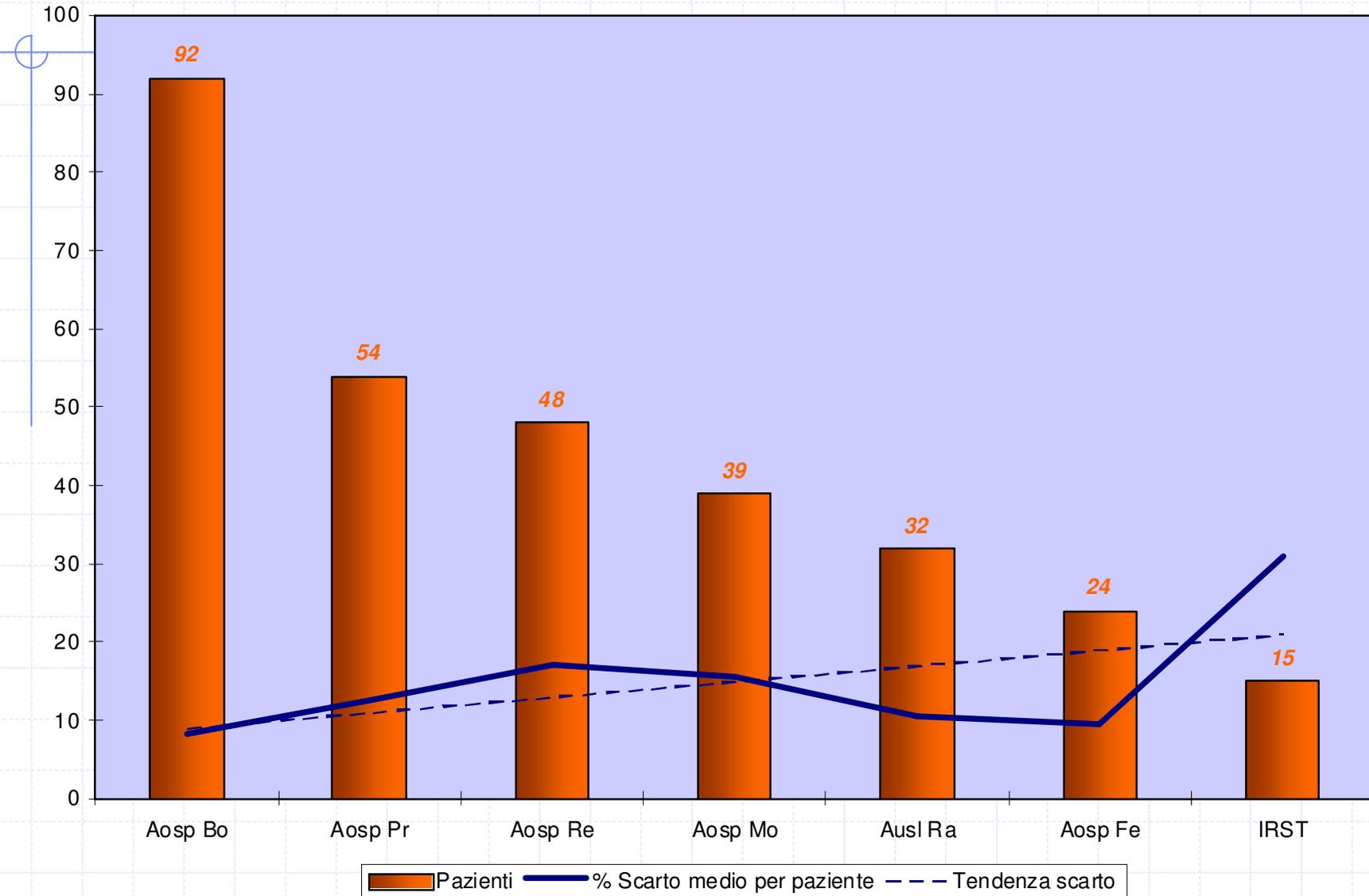
<b>Bortezomib</b>	<b>INFORMAZIONI DAI CENTRI</b>
Dose utilizzata	1,3 mg/mq
Schemi terapeutici adottati	Monosett.-bisett.
giorni	1-4-8-11; 1-8-15-22
Durata ciclo gg	28-21
<b>stabilità chimico-fisica dopo ricostituzione/diluizione</b>	<b>8 H a T. ≤ 25°C</b>
Allestimento centralizzato (Velcade day)	<b>si</b>
n. Pz trattati anno 2009	304
Spesa regionale anno 2009	3.500.000
% Scarti medi totali Stima in euro	<b>Circa 12%</b> <b>Oltre 400.000</b>

# Impiego del bortezomib RER anno 2009

L01XX32	Spesa 2009	Δ%09/08	N.DDD	Δ%09/08	Drugday	N° paz totali	accessi	%scarto Vs spesa	scarti in €	Scarto/paziente	Reg. AIFA 16.3.10
AUSL Pc	166.079	50	150	50					13.760		3
AUSL Pr											
AUSL RE	16.608	-73,7	15	-73,7					1.376		
AUSL Mo	144.167	794,4	137	661,1					11.944		6
AUSL Bo	43.185	-11,4	39	-11,4					3.578		1
AUSL Im											
AUSL Fe §	27.689		25						0		
AUSL Ra	318.872	24,2	288	28,6	SI	32	428	10,4	33.298	1040,6	30
AUSL Fo	6.650		6						551		8
IRST	152.876	-12,1	138	-12,1	SI	15	171	31,0	47.450	3163,3	0
AUSL Cs	119.577	111,8	108	111,8					9.907		3
AUSL Rn	224.760	-27	203	-27					18.521		7
AOSP-U Pr*	500.455	51,7	452	51,7	SI	54	732	12,7	63.516	1176,2	13
AOSP Re**	339.908	2,7	307	2,7	SI	48	560	17,1	58102	1210,5	7
AOSP-U Mo	341.034	4,7	308	4,8	SI	39	213	15,7	53.403	1369,3	3
AOSP-U Bo***	873.576	9,3	789	9,3	NO	92	1196	8,2	71.896	781,5	58
AOSP-U Fe	224.770	61,8	184	49,6	SI	24	323	9,6	21.568	898,7	10
<b>TOTALE EMILIA-ROMAGNA</b>	<b>3.500.206</b>	<b>18,3</b>	<b>3.149</b>	<b>18,2</b>		<b>304</b>		<b>12,1</b>	<b>408.970</b>		<b>149</b>



### BORTEZOMIB: andamento dello scarto medio paziente vs N° pazienti ANNO2009



# L'impiego del bortezomib collegato alle SDO - anno 2009

<i>Diagnosi di patologia per trattamento con bortezomib</i>		<i>Numero Pazienti con qualsiasi causa di ricovero</i>	<i>Numero Pazienti con patologia (203.x) come prima diagnosi</i>	<i>% Prima diagnosi</i>
203.00 -	MIELOMA MULTIPLO, SENZA MENZIONE DI REMISSIONE	1.369	814	59,5%
203.01 -	MIELOMA MULTIPLO, IN REMISSIONE	174	52	29,9%
203.10 -	LEUCEMIA PLASMACELLULARE, SENZA MENZIONE DI REMISSIONE	29	21	72,4%
203.11 -	LEUCEMIA PLASMACELLULARE, IN REMISSIONE	3	1	33,3%
<b>Numero SDO</b>		<b>1.575</b>	<b>888</b>	<b>56,4%</b>
<b>Numero Pazienti</b>		<b>1.483</b>	<b>860</b>	<b>58,0%</b>

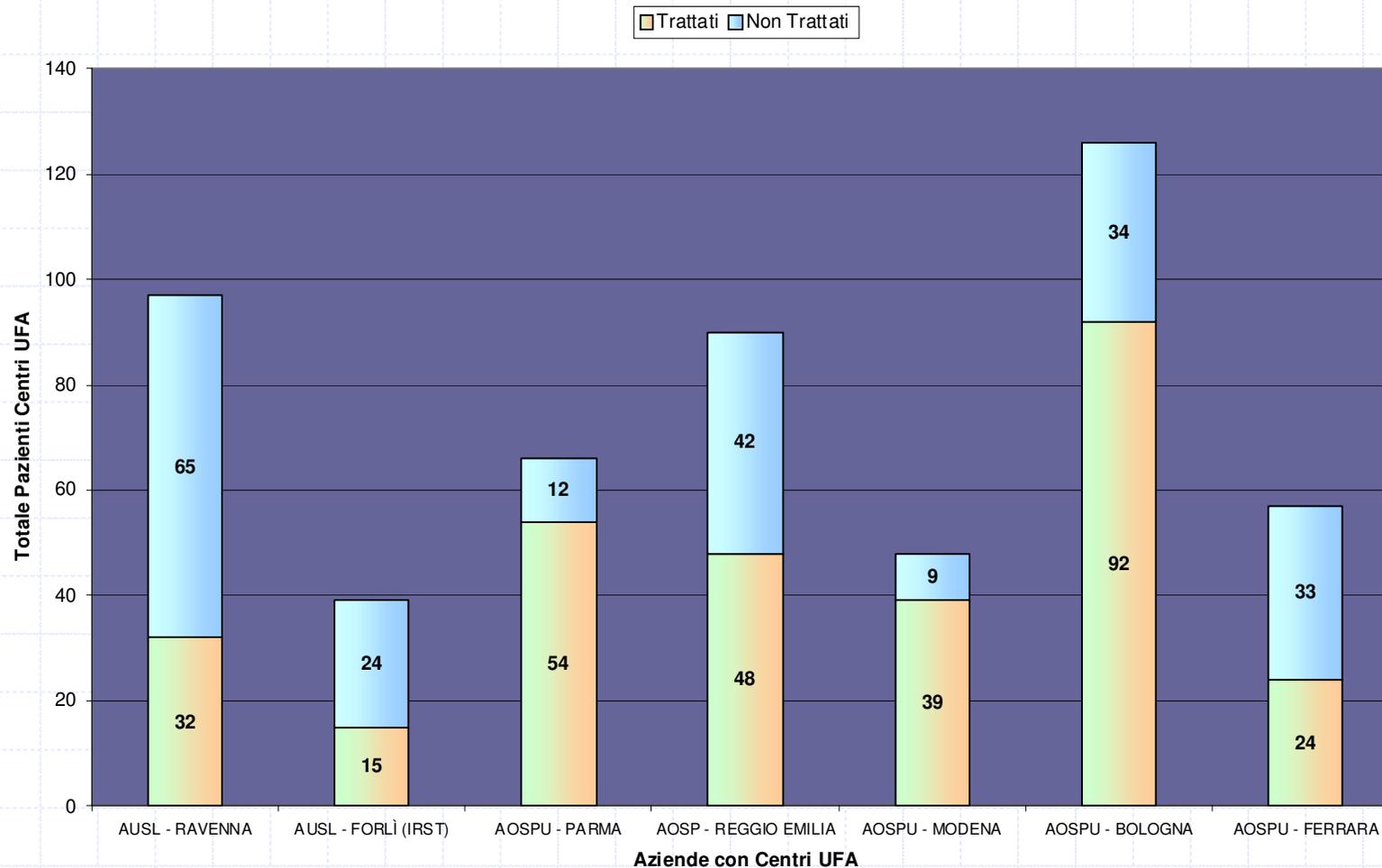
<i>Disciplina di dimissione</i>	<i>Numero pazienti</i>	<i>% sul totale dei ricoveri</i>
EMATOLOGIA	425	42,9%
MEDICINA GENERALE	274	27,6%
ONCOLOGIA	122	12,3%
LUNGODEGENTI	45	4,5%
NEFROLOGIA	44	4,4%
GERIATRIA	31	3,1%
ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA	8	0,8%
TERAPIA INTENSIVA	8	0,8%
MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI	7	0,7%
NEFROLOGIA TRAPIANTI	5	0,5%
ASTANTERIA	5	0,5%
DAY HOSPITAL	4	0,4%
GASTROENTEROLOGIA	3	0,3%
CHIRURGIA GENERALE	2	0,2%
NEUROCHIRURGIA	2	0,2%
RADIOTERAPIA ONCOLOGICA	2	0,2%
NEUROLOGIA	1	0,1%
UROLOGIA	1	0,1%
RECUPERO E RIABILITAZIONE	1	0,1%
DAY SURGERY	1	0,1%
<b><i>Totale ricoveri</i></b>	<b>991</b>	

**Reparti  
di  
dimissione  
per  
MM  
2009**

**55% paz  
in Onco/  
Ema**

# Distribuzione nei centri UFA dei pazienti trattati e non trattati con bortezomib - 2009

(MM come 1° causa di ricovero)

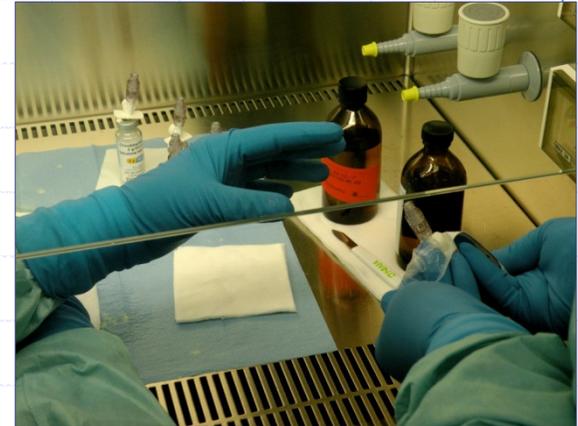


## Stabilità del Bortezomib dalla letteratura

ALTRA FONTE (specificare)	Walker, Can. J. Hosp. Pharm. (2008), 61: 14-20	Bolognese, Esposito. Adv Hematol. (2009), Epub	STUDIO ROFO RER 2010
<b>stabilità chimico-fisica dopo ricostituzione</b>	Andrè, Ann. Pharmacoth er . (2005), 39: 1462-66	Walker, Can. J. Hosp. Pharm. (2008), 61: 14-20	Bolognese, Esposito. Adv Hematol. (2009), Epub
stabilità dopo diluizione	Velcade®: 1mg/ml in FIS	Velcade®: 1mg/ml in FIS	Velcade®: 1mg/ml in FIS
fotosensibilità dopo diluizione	<b>5gg a 5°C</b> al rip.luce nel vial originale o in siringa		
temperatura di conservazione dopo diluizione	<b>3 gg a T. 22°C</b> in polipropilene	<b>Da OFF-LABEL tecnico a uso consolidato!</b>	
note su <span style="float: right;">24</span> incompatibilità			<b>???</b>

# La metodologia adottata per la ricerca

- ◆ Definizione della **procedura standard** di allestimento del bortezomib, in veste "qualità"
- ◆ stesura dello **studio di stabilità chimico-fisica** del bortezomib in soluzione ricostituita in "vial" e in siringhe pronte all'uso, definendo gli obiettivi, i materiali e metodi, il piano di campionamento, le condizioni di conservazione, il limite di accettabilità della degradazione
- ◆ analisi chimiche secondo i metodi definiti



# La procedura dell'allestimento di terapie iniettabili personalizzate di BORTEZOMIB -1

## SOMMARIO

1. OGGETTO
2. SCOPO/OBIETTIVO
3. CAMPO DI APPLICAZIONE
4. RESPONSABILE DELLA PROCEDURA
5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE DEL BORTEZOMIB
6. RIFERIMENTI NORMATIVI E DOCUMENTALI
7. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA E CONFEZIONAMENTO DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE
8. INFORMAZIONI CLINICHE DA SCHEDA TECNICA
9. DOSAGGIO RACCOMANDATO DA SCHEDA TECNICA DEL PRODOTTO
10. SOMMINISTRAZIONE
11. PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE DA SCHEDA TECNICA
12. PROCEDURA DI ALLESTIMENTO
13. METODO DI PREPARAZIONE
14. INDICATORI E PARAMETRI DI CONTROLLO



In veste  
"qualità"

# La procedura dell'allestimento di terapie iniettabili personalizzate di BORTEZOMIB - 2

FARMACIA ONCOLOGICA

Direttore: Dott.ssa \_\_\_\_\_

LABORATORIO DI FARMACIA ONCOLOGICA

Responsabile: Dott.ssa \_\_\_\_\_

SCHEDA DI SOMMINISTRAZIONE DEL 26/03/2010



ONCO DEG h 10:00 - \_\_\_\_\_ d.n. 09/07/1933

Statura	167 cm	Peso	65 Kg	Superficie	1.74 mq	
Sede	Mieloma multiplo	Terapia	VELCADE			
Setting	Avanzato	Linea	I linea			
Note	DESAMETASONE 20mg i.m. il giorno seguente al velcade in DH. Gastroprotezione adeguata					
Data	26/03/2010	Giorno	4	Num. ciclo	1	
Orario/Note	Farmaco	Dose da somm.	Durata	Preparazione	Via di somm.	%
Bolo	1 Velcade 3.5 mg polvere	2,20 mg	1'	-	EV	97
	2 Sodio cloruro 0.9%	100 ml	10'	-	EV	100
	3 Saldesam	20 mg	15'	fis 100	EV	100

Richiesta da DOTT. \_\_\_\_\_

Confermata da DOTT. \_\_\_\_\_

Controllato da \_\_\_\_\_

Somministrato da \_\_\_\_\_

PA \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ T° \_\_\_\_\_ Diuresi \_\_\_\_\_

Principio attivo	Ord	Dose	U.M.	Durata	Preparazione	F.F.	Via somm.	Giorni
bortezomib	1	1,30	mg/m2	1'	-	Siringa ml. 5	EV	1-4-8-11
Sodio cloruro	2	100	ml	10'	-	Sacca	EV	1-4-8-11
desametasone	3	20	mg	15'	fis 100	Sacca	EV	1-4-8-11

ONCO DEG h 10:00 - \_\_\_\_\_

Pag. 1/1

**Etichetta del velcade:  
ONC DH OSPEDALE**

**XX**

**NOME**

**PAZIENTE XY**

**Nato il gg/mm/aaaa  
ONC - Velcade 3.5 mg  
polvere**

**2 mg (2,00 ml) per 1' EV  
Orario/note: Bolo**

**Ord. somm: 1 09/04/10-  
Prep. del: \_\_\_\_\_ h \_\_\_\_\_**

**Stabile 8 H a T. < 25°**

# I contenuti del Progetto di ricerca

## Materiali e metodi

Bortezomib viene ricostituito nel flacone contenente il liofilizzato con un volume di sodio cloruro 0,9% pari a 3,5ml per ottenere una concentrazione corrispondente a 1mg/ml.

Vengono registrati il lotto e la data di scadenza dei flaconi utilizzati

## Analisi del bortezomib avviene

-nel **flacone**, dopo ricostituzione (1 mg/ml) per la possibilità di conservare i residui di lavorazione

-nella **siringa pronta all'uso**, per risolvere problemi pratici di organizzazione degli UFA, considerando i tempi necessari per la preparazione, l'allestimento, il trasferimento degli stessi dal Laboratorio alle UU.OO per la somministrazione

# I contenuti del Progetto di ricerca

**Lo studio di stabilità avviene secondo lo schema seguente:**

- bortezomib 1mg/ml in vial alle T° di conservazione di  $28\pm 2^\circ\text{C}$  e  $4\pm 2^\circ\text{C}$
- bortezomib 1mg/ml in siringa alle T° di conservazione di  $28\pm 2^\circ\text{C}$  e  $4\pm 2^\circ\text{C}$ .

Le siringhe conservate a temperatura di  $28\pm 2^\circ\text{C}$  verranno anche sottoposte all'esposizione alla luce naturale per 2 ore al giorno.

Per ogni condizione di conservazione sono eseguiti i campionamenti secondo la seguente scansione:

vial:                   0, +5gg, +8gg, +10gg  
siringa:               0, +5gg, +8gg, +10gg.

La scelta di questi tempi deriva dall'analisi della letteratura che documenta la stabilità del farmaco per periodi molto superiori rispetto a quelli indicati da RCP .

10 giorni si ritiene un tempo soddisfacente per consentire di risolvere le complessità organizzative sopra descritte anche in relazione alla ripetizione dei cicli di trattamento.

# Bortezomib schema per le analisi chimiche

I primi risultati  
sono di  
grande  
interesse!

Temperatura	Contenitore							
	VIAL				SIRINGA			
	0	+5gg	+8gg	+10gg	0	+5gg	+8gg	+10gg
<b>28±2 C°</b>	protezione dalla luce				esposizione alla luce			
<b>4±2 C°</b>	protezione dalla luce				protezione dalla luce			

# Conclusioni e sviluppi futuri -1

Il notevole impegno profuso dalla Regione e dai Centri del Gruppo ROFO ha dato un concreto contributo alla Rete Oncologica Regionale, ha permesso il confronto tra le diverse realtà delle Farmacie oncologiche al fine di condividere i percorsi organizzativi e gestionali nei Laboratori di allestimento e adottare le migliori pratiche di comportamento.

Tutte le Farmacie oncologiche hanno avuto la possibilità di accrescere la propria cultura in materia di conduzione di un centro compounding e si intende pervenire a breve in tutte le realtà, ai medesimi standard di riferimento organizzativo e gestionale.



Gli aspetti informatici sono oggetto di approfondimento degli incontri che verranno condotti nel secondo semestre 2010, per permettere la gestione omogenea dei processi a livello periferico e la produzione di una reportistica di confronto a livello regionale.

L'implementazione degli applicativi informatici locali con parametri clinici e di patologia relativi ad ogni paziente oncologico osservato/trattato, condivisi dalla Commissione Oncologica Regionale, permetterà una valutazione della qualità dei trattamenti in relazione a Raccomandazioni di impiego di farmaci oncologici, in coerenza con quanto prodotto dal Gruppo GREFO, sia in una prospettiva longitudinale nell'ambito di una stessa unità operativa, sia in una prospettiva trasversale che mette a confronto diverse unità operative.

il Farmacista si trova sempre più inserito nel percorso clinico di assistenza al paziente e si confronta e si integra con le professionalità mediche ed infermieristiche del Reparto



# Regione Emilia-Romagna

GRAZIE  
DELL'ATTENZIONE

