

PROGETTO

Titolo: implementazione di algoritmi terapeutici personalizzati nell'ottica dell'appropriatezza del trattamento antipsicotico

Ente responsabile dell'esecuzione: ASL NAPOLI 3 SUD

STRUTTURE COINVOLTE:

numero: 1

elenco: Dipartimento di Salute Mentale (DSM)

DURATA PROGETTO: 1 gennaio-31 dicembre 2014.

COSTO: 150.000 EURO

COORDINATORI SCIENTIFICI DEL PROGETTO:

nominativo: Dr. Silvestro La Pia

Dr. Luigi Acanfora

struttura di appartenenza: DSM , n tel 081/5314403, n. fax: 081/5314408, E-mail: s.lapia@aslnapoli3sud.it

TITOLO: IMPLEMENTAZIONE DI ALGORITMI TERAPEUTICI PERSONALIZZATI NELL'OTTICA DELL'APPROPRIATEZZA DEL TRATTAMENTO ANTIPSICOTICO

ANALISI STRUTTURATA DEL PROGETTO

Descrizione ed analisi del problema:

Negli ultimi anni si è assistito ad una sostanziale espansione delle opzioni terapeutiche per i disturbi psichiatrici maggiori, sia sul versante psicosociale che psicofarmacologico. In quest'ultimo settore, la innovazione più rilevanti ha riguardato gli antipsicotici di seconda generazione (ASG), contrapposti ai neurolettici (NL) "classici". L'introduzione di queste molecole innovative ha determinato un significativo miglioramento delle prospettive di cura dei pazienti psichiatrici. Tuttavia, permangono ancor oggi numerosi bisogni insoddisfatti e questioni cliniche irrisolte.

Studi di revisione sistematica e metaanalisi dei trials clinici controllati hanno riguardato l'efficacia differenziale tra i vecchi e nuovi antipsicotici e, per quanto riguarda questi ultimi, anche la valutazione comparativa tra i singoli componenti delle varie classi, senza peraltro fornire indicazioni univoche. E' possibile che, laddove esistenti, queste differenze siano relativamente modeste. Tuttavia, è stato efficacemente sostenuto che una efficacia globale sostanzialmente equivalente nei confronti tra gruppi di pazienti non si traduce automaticamente in una pari attività terapeutica nel singolo paziente.

Non esiste, infatti, l'antipsicotico "migliore" o la dose migliore per tutti i casi ("one-size fits all"). Esistono, infatti, numerose fonti di variabilità individuale che condizionano la risposta clinica. Quest'ultima, infatti, rappresenta la risultante dell'interazione tra le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dello specifico farmaco ed il sottostante assetto biologico del singolo paziente, frutto quest'ultimo di variabili genetiche, di genere, di età ed ambientali. Inoltre, vi è da considerare l'intrinseca variabilità della patologia psichiatrica, dove gli obiettivi del trattamento farmacologico rappresentano specifiche dimensioni psicopatologiche, ciascuna sottesa da "endofenotipi complessi" che rimandano, a loro volta, a peculiari meccanismi molecolari e neurotrasmettitoriali.

Ciò spiega perché pazienti classificati nella stessa categoria diagnostica, ma con diversa espressione sintomatologica dimensionale, possano giovare di farmaci con diverso profilo farmacodinamico. Questo fenomeno è particolarmente evidente quando si considerino alcuni di questi endofenotipi, come i sintomi positivi, negativi o cognitivi della schizofrenia. Per converso, dimensioni o tratti psicopatologici possono essere comuni a diverse categorie diagnostiche, tanto da

giustificare l'ormai prevalente impiego "trans-nosografico" degli antipsicotici. Alcuni pazienti possono caratterizzarsi per elevati livelli di ostilità/aggressività ed altri per un rischio particolarmente elevato di suicidio, dimensioni che sembrano rispondere in maniera preferenziale ad alcuni antipsicotici. Lo stesso paziente, in fasi diverse del suo disturbo, possa richiedere trattamenti diversi: è questo il caso del paziente bipolare in fase di eccitamento maniacale o di deflessione melanconica.

Più in generale, i farmaci antipsicotici, in una prospettiva di trattamento di lungo termine, vanno valutati per l'efficacia differenziale su alcuni importanti outcomes clinici, come il mantenimento della risposta e la prevenzione delle recidive, l'efficacia nell'area della resistenza/refrattarietà, il miglioramento della qualità di vita ed il reinserimento socio-riabilitativo. Anche la disposizione del paziente nell'aderire alle prescrizioni può influenzare la scelta del farmaco. Se è vero che i pazienti psichiatrici tendono ad esibire bassi livelli di compliance al trattamento farmacologico, è anche vero che gli antipsicotici differiscono nettamente tra loro in rapporto a caratteristiche (formulazioni, dosi, semplicità di somministrazione, profilo di tollerabilità, rapidità d'azione ecc.) che possono favorire l'adeguamento del paziente alla terapia.

Sostanziali differenze tra le principali classi di psicofarmaci esistono sul piano della tollerabilità e degli effetti collaterali. L'essere affetti da un disturbo psichiatrico maggiore, come la schizofrenia o il disturbo bipolare, riduce l'aspettativa di vita di 25-30 anni, soprattutto a causa dell'aumentato rischio cardiovascolare. Ne consegue la scelta del trattamento debba tener conto dell'ampia variabilità nella propensione ad indurre specifici eventi avversi tra i vari componenti delle classi. Un problema di comune riscontro nella pratica clinica è costituito dalla necessità di operare una sostituzione tra farmaci in corso di trattamento antipsicotico, dove possono insorgere problemi legati alle possibili interazioni, all'insorgenza di eventi avversi ed agli effetti dello switch sul piano dell'efficacia. Queste situazioni possono essere meglio affrontate conoscendo le differenti proprietà farmacologiche degli agenti coinvolti.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Tandon R. et al. *World Psychiatric Association Pharmacotherapy Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia*. Schizophrenia Res. 2008; 100: 20-38
2. Weiden P. et al. *Translating the psychopharmacology of antipsychotics to individualized treatment for severe mental illness: a roadmap*. J Clin Psychiatry. 2007; 68 (suppl 7): 3-46
3. Leucht S. et al. *Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis*. Lancet. 2009; 373: 31-41
4. Leucht S. et al. *A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia*. Am J Psychiatry. 2009; 166 (2): 152-66.
5. Tandon R, Fleischhacker WW. *Comparative efficacy of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a critical assessment*. Schizophr Res. 2005;79:145-155.
6. Davis JM, Chen N. *Old versus new: weighing the evidence between the first- and second-generation antipsychotics*. European Psychiatry 2004; 20: 7-14.
7. Lublin H et al.. *Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics*. Int Clin Psychopharmacol. 2005;20(4):183-98.

Soluzioni proposte sulla base delle evidenze

Dati recenti evidenziano come i disturbi psichiatrici maggiori rappresentino tra le malattie a più alto impatto economico e sociale su scala mondiale. Considerando i soli costi diretti, ciascuna delle principali malattie psichiatriche, quali la schizofrenia ed il disturbo bipolare, giustifica fino al 3% delle spese sanitarie totali nazionali su base annua. Ben più elevati, e spesso incalcolabili, risultano i costi indiretti e intangibili che queste malattie impongono alla collettività, in termini di alti tassi di mortalità e morbilità, perdita di produttività lavorativa, carico familiare, richieste di sostegni sociali, problemi di criminalità e contatti con il sistema giudiziario.

In questo scenario, i costi di acquisizione dei farmaci rappresentano una parte minima ma non trascurabile dei costi totali, soprattutto in considerazione della costante espansione della spesa farmaceutica. Negli USA, dove gli ASG sono largamente prevalenti nelle prescrizioni, si è assistito all'incremento dei costi diretti della terapia antipsicotica, passati da meno di cinquecento milioni di dollari/anno ad oltre 13 miliardi/anno. Il contenimento della spesa farmaceutica, realizzato soltanto attraverso misure di limitazione della prescrizione, condizionando le scelte dei clinici, può suscitare delicati problemi etici, medico-legali e di politica sanitaria. Più ragionevole appare il ricorso alla verifica costante dell'appropriatezza delle scelte terapeutiche. Per appropriatezza si intende la qualità di un intervento curativo in termini di corretta indicazione ed efficacia nei confronti di una specifica patologia. Tradotto in altri termini, ciò significa offrire "il farmaco giusto al paziente giusto nel tempo giusto, senza condizionamenti di spesa pur tenendo conto del contesto economico".

Nell'ambito dei processi decisionali, l'appropriatezza si fonda su due aspetti in continua evoluzione: le prove di efficacia, nel contesto della Medicina (Psichiatria) Basata sull'Evidenza [EBM(P)] e l'evoluzione degli outcomes del trattamento. La EBM si può infatti definire come "l'uso coscienzioso, esplicito e giudizioso delle attuali migliori evidenze nel prendere decisioni sulla cura dei singoli pazienti". Nella pratica clinica, quindi, superata l'illusione del "farmaco ideale", si è viceversa andato affermando il concetto della personalizzazione della cura, che mira ad individuare il trattamento più idoneo alle caratteristiche del singolo paziente, partendo dalle evidenze che sostengono le differenze, in termini di efficacia e tollerabilità, tra i vari antipsicotici.

Il riferimento alle Linee-guida esistenti, se da un lato supporta l'appropriatezza degli interventi, favorendo l'adeguamento degli interventi al contesto scientifico, organizzativo, normativo ed etico dall'altro possono apparire distanti dal "real word" per il mancato riferimento a situazioni concrete di comune riscontro nella pratica dei Servizi. Una possibile alternativa è la costruzione di percorsi terapeutici che aiutino il terapeuta nella scelta del farmaco più appropriato nella specifica situazione clinica. Quando questi percorsi vengono strutturati come diagrammi di flusso, lungo una sequenza ragionata di opzioni successive, si parla di "algoritmi" decisionali. Nel processo di costruzione degli algoritmi un elemento essenziale è la raccolta sistematica della "opinione di esperti", secondo un approccio "bottom-

up” che valorizza il consenso derivante da una mediazione tra le esperienze del “campo” e le raccomandazioni basate sull’evidenza scientifica.

In una precedente indagine, la raccolta sistematica e la quantificazione del consenso tra “Esperti” (“Expert Consensus Survey”, ECS) circa appropriatezza degli interventi per la Schizofrenia, ha consentito di individuare procedure condivise per il piano generale di trattamento di questa condizione psicopatologica (La Pia S. et al., 2010).

Il seguente progetto si propone, nell’arco temporale di 12 mesi, la costruzione di algoritmi decisionali per l’uso degli ASG, per favorire lo sviluppo di procedure condivise per il “disease management” (DM) delle psicosi. Come noto, il DM si propone di realizzare l’assistenza alla salute attraverso interventi omogenei, coordinati e comprensivi, riducendo la variabilità tra clinici, servizi ed organizzazioni sanitarie. In questo contesto, come detto in precedenza, un ruolo fondamentale è costituito dall’uso appropriato ed “evidence-based” degli antipsicotici, in generale, e degli ASG in modo particolare.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Colton CW et al. *Congruencies in increate mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public health clients in eight states. Prev Chron Dis.* 2006; 3:A42.
2. Hu TW. *Perspectives: an international review of the national cost estimates of mental illness, 1990-2003. J Ment Health Policy Econ.* 2006; 9(1):3-13.
3. Bruscoli L. et al. *Appropriatezza prescrittiva in farmacia: la ricetta bianca ele sue motivazioni. Pres PPT*
4. *Sole 24 ore Sanità, 2009*
5. Maxwell SR. *Evidence-based prescribing. British Med Journal.* 2005; 331: 247-48
6. Naylor C.D. *What is appropriate care? The New England Journal of Medicine.* 1998; 338,1918-1920.
7. Weinmann S. et al.. *Implementation of a schizophrenia practice guideline: clinical results. The Journal of Clinical Psychiatry.* 2008.69: 1299-1306.
8. La Pia S.. et al. *Indagine di Consenso tra Esperti in un Dipartimento di Salute Mentale per l’appropriatezza degli interventi nel trattamento della schizofrenia. Parte 1: procedure condivise e piano generale di trattamento. Psichiatria di Comunità.* 2010:
9. Love R.C et al. . *Expert consensus-based medication-use evaluation criteria for atypical antipsychotic drugs. American Journal of Health-System Pharmacy.* 2003; 60, 2455-2470.
10. Parsons M.& Greenwood J.. *A guide to the use of focus groups in health care research: Part 1. Contemporary Nurse.* 2000; 9,169-180.
11. Brook R.H. et al. . *A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. International Journal of Technology Assessment in Health Care.* 1986; 2,53-63.

OBIETTIVI E RESPONSABILITA' DI PROGETTO

OBIETTIVO GENERALE:

Migliorare la capacità di implementare nella pratica clinica le evidenze di buona pratica clinica nell'utilizzo degli ASG, attraverso l'adozione di procedure condivise di trattamento.

OBIETTIVO SPECIFICO 1:

- Ob. 1.1: Favorire l'adozione di uno stile di lavoro condiviso tra le Unità Operative (UU.OO. SM) del DSM, attraverso la valorizzazione del lavoro "sul campo" nelle seguenti aree tematiche: a) Schizofrenia e Psicosi correlate; b) Disturbo Bipolare; c) Disturbi Psicotici dell'Anziano e dell'Adolescente ed altre indicazioni non approvate ("off-label") degli antipsicotici.
- Ob. 1.2: Stimolare il processo esperienziale delle difficoltà e di proposte di cambiamento all'interno di gruppi di operatori, in rapporto alla specifica competenza nella cura e nell'assistenza.

OBIETTIVO SPECIFICO 2:

- Ob. 2.1 Potenziare le competenze professionali sottese all'uso clinico ("real world") degli ASG mediante il confronto con l'evidenza scientifica, nelle tre aree tematiche in precedenza individuate.
- Ob. 2.2: Valutare il grado di appropriatezza percepito delle indicazioni delle Linee-guida in tema di trattamento antipsicotico attraverso una procedura di consenso estesa a tutti i Dirigenti Psichiatri del DSM della ASL Napoli3sud;.

OBIETTIVO SPECIFICO 3:

- Ob. 3.1: Sviluppare algoritmi di impiego degli antipsicotici di nuova generazione
- Ob. 3.2: Verificare la corrispondenza degli algoritmi costruiti agli "unmet needs" del trattamento antipsicotico attraverso il contributo di un panel di "Opinion Leaders" nazionali.
- Ob. 3.3: Favorire la diffusione degli algoritmi attraverso opportune iniziative editoriali.

CAPO PROGETTO: dr. Silvestro La Pia		
UNITA' OPERATIVE COINVOLTE		
Unità Operativa 1	Referente	Compiti
Dipartimento di Salute Mentale (Tutte le UU.OO.S.M e il S.P.D.C.)	Dr. Silvestro La Pia Dr. Luigi Acanfora	■ Progettazione e redazione del progetto esecutivo. ■ Conduzione del workshop iniziale ■ Supervisione, coordinamento e monitoraggio delle fasi progettuali ■ Revisione sistematica della letteratura sull'argomento ■ Analisi statistica dei risultati ■ Redazione del report finale e sviluppo degli algoritmi ■ Coordinamento scientifico del Corso ECM conclusivo ■ Coordinamento delle pubblicazioni dei risultati

PIANO DI VALUTAZIONE

OBIETTIVO GENERALE	Migliorare la capacità di implementare nella pratica clinica le evidenze di buona pratica clinica nell'utilizzo degli ASG, attraverso l'adozione di procedure condivise di trattamento.
Indicatore e standard di risultato	Expert Consensus Method (ECM), al fine di raccogliere il parere degli Operatori in modo quantitativo e riproducibile, per lo sviluppo e somministrazione di un questionario di appropriatezza. Realizzazione di algoritmi decisionali per l'utilizzo degli ASG nelle tre aree tematiche. <i>Standard di risultato:</i> raggiungimento del consenso per almeno il 50% delle opzioni di trattamento con antipsicotici

FASE 1. OBIETTIVO SPECIFICO 1	- Ob. 1.1 : Favorire l'adozione di uno stile di lavoro condiviso tra le Unità Operative (UU.OO. SM) del DSM, attraverso la valorizzazione del lavoro "sul campo" nelle seguenti aree tematiche: a) Schizofrenia e Psicosi correlate; b) Disturbo Bipolare; c) Disturbi Psicotici dell'Anziano e dell'Adolescente ed altre indicazioni non approvate ("off-label") degli antipsicotici.- - Ob. 1.2: Stimolare il processo esperienziale delle difficoltà e di proposte di cambiamento all'interno di gruppi di operatori, in rapporto alla specifica competenza nella cura e nell'assistenza.
Indicatore/i e standard di risultato	- Partecipazione al workshop preliminare dedicato alla presentazione del programma e dei suoi obiettivi, all'analisi della metodologia ed alla risoluzione di eventuali difficoltà operative. - Definizione delle tempistica e del calendario delle fasi successive. - Individuazione dei Conduttori dei Focus Groups (FG) - Definizione della struttura dei metaplan. - Partecipazione ai FG. La discussione sulle questioni di interesse sarà guidata da un Conduttore (v. sopra) con la tecnica del metaplan, per la raccolta di commenti/opinioni in rapporto a problematiche di comune riscontro nella terapia antipsicotica - Report conclusivo dei FG Tempistica della fase 1: Per questa fase sono previsti tre mesi (all. 1) Personale coinvolto: V. all. 1

FASE 2. OBIETTIVO SPECIFICO 2	- Ob. 2.1: Potenziare le competenze professionali sottese all'uso clinico ("real world") degli ASG mediante il confronto con l'evidenza scientifica, nelle tre aree tematiche in precedenza individuate. - Ob. 2.2: Valutare il grado di appropriatezza percepito delle indicazioni delle Linee-guida in tema di trattamento antipsicotico attraverso una procedura di consenso estesa a tutti i Dirigenti Psichiatri del DSM della ASL Napoli3sud;.
Indicatore/i e standard di risultato	- Costituzione dei Tavoli di Lavoro, uno per ciascuna delle aree tematiche di cui al punto 1.1, costituiti da rappresentanti di ogni UOSM, in numero tale da consentire l'impegno di tutti gli Operatori ed una presenza bilanciata ed omogenea all'interno di ciascun tavolo. - Analisi del metaplan e della letteratura di riferimento, onde definire gli argomenti per la specifica sezione del questionario di appropriatezza. - Organizzazione del questionario di appropriatezza costituito da domande con opzioni multiple di risposta. Nella sezione generale, comune a tutte le aree tematiche, verrà richiesto il giudizio di appropriatezza di strategie di impiego degli antipsicotici di seconda generazione. Nella sezione speciale, specifica per ciascuna area tematica, verrà richiesto il giudizio di appropriatezza attribuito a ciascun antipsicotico in rapporto a peculiari situazioni e/o dimensioni cliniche. Inoltre, in aderenza alle condizioni della comune pratica clinica, saranno considerati gli effetti degli antipsicotici di seconda generazione su specifici obiettivi terapeutici (prevenzione delle recidive, attività sui casi con risposta parziale o resistenti/refrattari ai trattamenti convenzionali) e funzionali (miglioramento della qualità di vita e del funzionamento sociale, implicazione in programmi riabilitativi, disposizione verso il trattamento). Con riferimento alla praticità nell'uso di routine, saranno valutate per ciascun antipsicotico atipico l'appropriatezza di formulazioni diverse e la facilità di somministrazione. - Invio del questionario on-line ai rispondenti con eventuale assistenza. Avvio della raccolta dati. - Avvio delle procedure di imputazione dei dati relativi al questionario in idoneo software per la successiva fase di analisi statistica. Tempistica della fase 2: Per questa fase sono previsti sei mesi (all. 1) Personale coinvolto: V. all. 1

FASE 3. OBIETTIVO SPECIFICO 3	- Ob. 3.1: Sviluppare algoritmi di impiego degli antipsicotici di nuova generazione - Ob. 3.2: Verificare la corrispondenza degli algoritmi costruiti agli “unmet needs” del trattamento antipsicotico attraverso il contributo di un panel di “Opinion Leaders” nazionali. - Ob. 3.3: Favorire la diffusione degli algoritmi attraverso opportune iniziative editoriali.
Indicatore/i e standard di risultato	- Completamento delle fasi di raccolta ed imputazione dei dati del questionario. - Analisi statistica. Per il giudizio di appropriatezza verrà impiegata una versione modificata della RAND Corporation’s Consensus Rating Scale, con punteggio variabile tra 1 e 9 . Per ogni intervento/opzione, verrà calcolata la media (M) e l’ Intervallo di Confidenza al 95% (95% IC). Saranno definiti tre livelli di appropriatezza (prima, seconda e terza scelta) a seconda del posizionamento dell’estremo inferiore dell’IC Un Intervento/opzione” è di scelta” se realizza un punteggio = 9 in almeno il 50% dei rispondenti. - Definizione del consenso. La presenza del consenso su una determinata opzione è rappresentata da una distribuzione non casuale dei punteggi attribuiti ad ogni singola opzione, sulla scorta del test di Kolmogorov-Smirnov (KS). - Costruzione degli algoritmi in forma grafica di diagrammi di flusso. - Organizzazione di un evento ECM con la partecipazione di Esperti Nazionali per la presentazione preliminare degli algoritmi. - Report preliminare ed avvio delle procedure di pubblicazione. Tempistica della fase 3: Per questa fase sono previsti tre mesi (all. 1) Personale coinvolto: V. all. 1

Obiettivo	Peso	Indicatori e standard di risultato (Profili Professionali Coinvolti)*	Valutazione
- Ob. 1.1: Adozione di uno stile di lavoro condiviso tra le Unità Operative (UU.OO. SM) del DSM, - Ob. 1.2: Processo esperienziale delle difficoltà e di proposte di cambiamento all'interno di gruppi di operatori, in rapporto alla specifica competenza nella cura e nell'assistenza.	33,3%	- Partecipazione al Workshop iniziale (DM: A,-F; AS: M; SA: N) - Conduzione FG (DM: A-D; SA: O) - Partecipazione FG (DM: E-I; SA: O) - Report (DM: B-D; SA: O)	SI = 100%; NO = 0% SI = 100%; NO = 0% 1 = 50%; 2 = 100%; 0 = 0% SI = 100%; NO = 0%
- Ob. 2.1: Potenziare le competenze professionali sottese all'uso clinico ("real world") degli ASG mediante il confronto con l'evidenza scientifica - Ob. 2.2: Valutare il grado di appropriatezza percepito delle indicazioni delle Linee-guida in tema di trattamento antipsicotico	33,3%	- Partecipazione ai Tavoli Tecnici ed analisi della Letteratura (DM: A; C-E; G-H; AS: M; SA: O) - Organizzazione del questionario (DM: A, D, G; SA: O) - Compilazione del questionario (DM; B-I; AS: M; SA: O)	SI = 100%; NO = 0% SI = 100%; NO = 0% SI = 100%; NO = 0%
- Ob. 3.1: Sviluppare algoritmi di impiego degli ASG - Ob. 3.2: Verificare la corrispondenza degli algoritmi costruiti agli "unmet needs" del trattamento antipsicotico attraverso il contributo di un panel di "Opinion Leaders" nazionali. - Ob. 3.3: Favorire la diffusione degli algoritmi attraverso opportune iniziative editoriali.	33,3%	- Raccolta e imputazione dati (DS: L; SA: O)° - Analisi statistica (DM: A; DS: L; SA: O)° - Costruzione algoritmi (DM: A, D, G; SA: O) - Report finale (DM: A, D, G; SA: O) - Partecipazione evento ECM (DM: A, D, G; SA: O) - Avvio pubblicazione dati (DM: A, D, G)	SI = 100%; NO = 0% SI = 100%; NO = 0% SI = 100%; NO = 0% SI = 100%; NO = 0% SI = 100%; NO = 0%

* Vedi allegato 1

° Per i Dirigenti Sociologi, l'obiettivo viene pesato al 100%

PIANO FINANZIARIO

Riepilogo costi personale ed attività di coordinamento	
DM	61390
DS	1920
AS	3360
SA	8800
AT	720
ABS	4160
Totale	80350
Beni e Servizi	
Apparecchiature	16660
Softwares statistici	10800
Document. Bibliografica	15000
Pubblicazioni e stampa	7750
Totale	50210
Corso ECM	
Fees Relatori; Loc. sala;	
Catering; stampa inviti,	10000
questionari ECM ecc.	
Totale	10000
Spese generali	
Cancelleria, utenze.	
impegno e pulizia locali	5250
Totale	5250
Altro	
Spese varie	4190
Totale	4190