

Raccomandazioni del Board del Calendario per la Vita sulla vaccinazione contro Virus Respiratorio Sinciziale (VRS o RSV) nella popolazione anziana e negli adulti a rischio

Il virus respiratorio sinciziale (VRS o RSV) è un virus a RNA a singolo filamento della famiglia *Pneumoviridae*, per il quale esistono due sottogruppi (RSV-A e RSV-B). Stagionale ed altamente contagioso, causa infezioni delle vie respiratorie in persone di tutte le età.

Dopo la replicazione iniziale nella mucosa nasofaringea, sono colpite principalmente le vie aeree superiori, sebbene nel 40% dei casi possano verificarsi infezioni delle vie respiratorie inferiori.

A livello mondiale, il VRS provoca ogni anno nella popolazione in età pediatrica di età inferiore a 5 anni circa 33 milioni di casi di infezioni delle basse vie respiratorie che richiedono assistenza medica, 3,6 milioni di ospedalizzazioni, e la morte di oltre 100.000 bambini, con un costo indotto di circa 4,82 miliardi di Euro.

Oltre il 60% dei bambini contrae il VRS entro il compimento di 1 anno di età, e quasi tutti si infettano almeno una volta entro il compimento dei 2 anni di età.

Lo scorso febbraio 2023, il Board del Calendario per la Vita ha pubblicato le proprie raccomandazioni sulla prevenzione delle infezioni da RSV nel neonato mediante anticorpi monoclonali modificati a lunga emivita (*Nirsevimab*), a cui si rinvia per eventuale approfondimento (<http://www.igiensionline.it/docs/2023/03pp.pdf>).

L'incidenza delle infezioni da RSV tra gli anziani e gli adulti a elevato rischio è stata oggetto di maggiore attenzione negli ultimi anni, evidenziando la sotto-diagnosi storicamente riscontrata in queste popolazioni. Negli Stati Uniti, la maggior parte dei casi di malattia da RSV dell'età adulta si verifica tra gli anziani, con una stima di 60.000-160.000 ricoveri e 6.000-10.000 decessi all'anno tra gli adulti di età ≥ 65 anni. (*Melgar, 2023*). In Italia, nella popolazione di età superiore ai 60 anni, si stimano ogni anno circa 290.000 casi di infezione respiratoria acuta provocati da RSV, 26.000 ricoveri e circa 1.800 decessi intra ospedalieri (*Savic, 2023*).

Tuttavia, queste proiezioni si basano su studi caratterizzati da alcuni limiti, che potrebbero portare ad una sottostima dei casi di RSV nei diversi Paesi, compresa l'Italia. Tra questi limiti è importante citare la mancanza di una definizione univoca per la ricerca dei casi e la varietà di diversi test diagnostici, molti dei quali caratterizzati da una sensibilità sub-ottimale (*Li et al., 2023*). Ne risulta che il vero impatto clinico di RSV nella popolazione adulta e anziana nei Paesi industrializzati, inclusa l'Italia, potrebbe essere maggiore rispetto a quanto riportato finora in letteratura. Inoltre, andrebbero opportunamente considerate anche le conseguenze negative che RSV causa in termini di aggravio di carico sul sistema sanitario (costo-opportunità) come impatto sui pronto soccorso e sulla medicina di famiglia al pari delle altre malattie respiratorie stagionali.

Le infezioni da RSV in età adulta e anziana possono portare a gravi complicazioni respiratorie. Nei pazienti adulti (≥ 60 anni) ospedalizzati, l'infezione da RSV si manifesta spesso come grave malattia delle vie respiratorie inferiori, con alte percentuali di polmonite (66%), necessità di ventilazione

meccanica (21%), ammissione in terapia intensiva (18%) e letalità a breve e lungo termine. (Tseng et al. 2020).

In generale, RSV gioca un ruolo importante nello sviluppo della polmonite negli adulti anziani ed è stato, in epoca pre-pandemica, la seconda causa più comune di polmonite virale in questa popolazione (Lieberman, 2010; Falsey, 2006). Secondo numerosi studi, l'RSV negli adulti anziani potrebbe aver causato dal 3% al 15% dei casi di polmonite acquisita in comunità, dal 9% al 10% delle ammissioni ospedaliere per malattie cardiorespiratorie acute e un eccesso di decessi durante i picchi stagionali (Murata and Falsey 2007; Walsh 2011; Katsurada, 2017).

Gli adulti che sono a maggior rischio di ricovero associato ad infezione da RSV sono quelli affetti da determinate condizioni mediche, comprese Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), asma, insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica, malattia cerebrovascolare, diabete mellito e malattia renale cronica, così come i residenti nelle strutture di assistenza a lungo termine, i soggetti fragili, di età avanzata (≥ 75 anni) o con immunità compromessa (Melgar et al 2023).

La cura delle gravi forme di malattia delle basse vie respiratorie nel neonato si limita più spesso a terapie sintomatiche e misure di supporto (idratazione e ossigeno). Analogamente, non esistono opzioni terapeutiche specifiche per la gestione delle infezioni da RSV nei soggetti adulti. Si comprende pertanto come le nuove opzioni preventive oggi a disposizione siano di grande importanza per limitare il carico di malattia nelle età estreme della vita.

Lo sviluppo di vaccini contro RSV ha richiesto molti anni di ricerca e sviluppo, ha incontrato numerosi ostacoli, ora finalmente superati grazie alle sempre più sofisticate tecnologie applicate alla vaccinologia.

Obiettivo dei vaccini e degli anticorpi monoclonali è la glicoproteina di fusione (F), che è altamente conservata tra i diversi virus respiratori sinciziali isolati, viene espressa sulla superficie dei virioni, e ne consente l'ingresso nelle cellule ospiti. La proteina F subisce un'importante trasformazione strutturale da uno stato di pre-fusione (PreF) a una conformazione di post fusione (PostF) con conseguente perdita di alcuni fondamentali epitopi (determinanti antigenici) in grado di indurre anticorpi neutralizzanti. Gli studi sui vaccini dal 1993 al 2015 hanno utilizzato PostF come antigene primario del vaccino, ma tali vaccini inducevano livelli modesti di anticorpi neutralizzanti e non erano risultati efficaci. Gli attuali vaccini approvati per l'utilizzo e in avanzata fase di sviluppo hanno invece utilizzato PreF come antigene (Mazur 2023; Falsey 2023).

I due vaccini attualmente approvati da EMA per uso nella popolazione ≥ 60 anni sono prodotti con tecniche di DNA ricombinante e sono, rispettivamente:

-monovalente RSV A (attività cross-neutralizzante contro RSV B), adiuvato con AS01E (sistema adiuvante contenente monofosoril-lipide A - lipopolisaccaride batterico - e saponina QS21 - estratto da *Quillaia saponaria*); (Papi 2023).

- bivalente RSV A / RSV B, non adiuvato (Walsh 2023). Lo stesso vaccino è anche approvato per utilizzo durante la gravidanza per prevenire l'infezione da RSV nel neonato fino a 6 mesi di età con immunoprofilassi passiva.

Le modalità di misurazione dei risultati di prevenzione delle patologie respiratorie correlate a RSV sono state definite in modo differente tra i due vaccini.

Si riportano di seguito le tabelle riassuntive dei risultati dei vaccini nei soggetti di età ≥ 60 anni incluse nelle due schede tecniche.

Analisi di efficacia: primo episodio di LRTD associata a RSV nel complesso, di base all'età e alle comorbidità (set esposto modifico)

Sottogruppo	Vaccino monovalente adiuvato			Placebo			Efficacia % (IC) ^a
	N	n	Tasso di incidenza su 1 000 anni-persona	N	n	Tasso di incidenza su 1 000 anni-persona	
Nel complesso (≥ 60 anni)^b	12.466	7	1,0	12.494	40	5,8	82,6 (57,9, 94,1)
60-69 anni	6.963	4	1,0	6.979	21	5,5	81,0 (43,6, 95,3)
70-79 anni	4.487	1	0,4	4.487	16	6,5	93,8 (60,2, 99,9)
Partecipanti con almeno 1 comorbidità di interesse	4.937	1	0,4	4.861	18	6,6	94,6 (65,9, 99,9)

^a IC = intervallo di confidenza (96,95% per l'analisi complessiva (≥ 60 anni) e 95% per tutte le analisi per sottogruppi). L'intervallo di confidenza esatto a due code per l'efficacia del vaccino è derivato dal modello di Poisson aggiustato per categorie di età e regioni.

^b Obiettivo confermativo primario con criterio di successo pre-specificato del limite inferiore dell'IC a due code per l'efficacia del vaccino superiore al 20%.

N = numero di partecipanti inclusi in ogni gruppo.

n = numero di partecipanti con primo episodio di LRTD confermata da RSV verificatisi a partire dal giorno 15 dopo la vaccinazione.

Efficacia del Vaccino bivalente contro la malattia da RSV: immunizzazione attiva di soggetti di età pari o superiore a 60 anni – Studio 2

Endpoint di efficacia	Vaccino bivalente Numero di casi N=18.058	Placebo Numero di casi N=18.076	EV (%) (IC al 95%)
Primo episodio di malattia del tratto respiratorio inferiore associata al RSV con ≥ 2 sintomi ^a	15	43	65,1 (35,9; 82,0)
Primo episodio di malattia del tratto respiratorio inferiore associata al RSV con ≥ 3 sintomi ^b	2	18	88,9 (53,6; 98,7)

IC = intervallo di confidenza; RSV = virus respiratorio iniziale; EV = efficacia del vaccino

^a = In un'analisi esplorativa del sottogruppo A del RSV (Vaccino bivalente n = 3, placebo n = 16) l'EV era dell'81,3% (IC 34,5; 96,5); nel sottogruppo B del RSV (Vaccino bivalente n = 12, placebo n = 26) l'EV era del 53,8% (IC 5,2; 78,8).

^b = In un'analisi esplorativa del sottogruppo A del RSV (Vaccino bivalente n = 1, placebo n = 5) l'EV era dell'80,0% (IC 78,7; 99,6); nel sottogruppo B del RSV (Vaccino bivalente n = 12, placebo n = 12) l'EV era del 91,7% (IC 43,7; 99,8).

I risultati relativi alla durata della protezione nella seconda stagione invernale seguente alla somministrazione del vaccino RSV adiuvato, e la possibilità di ottenere un effetto booster con una seconda dose ad un anno di distanza dalla prima, hanno dimostrato da un lato la persistenza della protezione clinica per la seconda stagione (sia pure ad un livello più basso rispetto alla prima), e, d'altro canto, la mancanza di un effetto di incremento dell'efficacia protettiva con la somministrazione di una seconda dose a 12 mesi dalla prima.

Sarà importante valutare, per tutti i vaccini disponibili, l'effetto di una dose di vaccino somministrata due anni dopo la prima, per verificare se in tale caso l'effetto booster sia dimostrabile.

I dati sui vaccini autorizzati evidenziano un adeguato livello di sicurezza. Per il vaccino monovalente adiuvato gli effetti indesiderati più comuni sono stati dolore nel sito di iniezione, stanchezza, dolore muscolare, cefalea e dolore articolare. Questi effetti collaterali sono stati di intensità lieve o moderata e si sono risolti entro pochi giorni dalla vaccinazione.

Per il vaccino bivalente non adiuvato gli effetti indesiderati più comuni nelle persone >60 anni sono a carattere locale (dolore nel sito di vaccinazione); in ogni caso la maggior parte degli effetti collaterali sono stati lievi-moderati e si sono risolti entro pochi giorni.

È inoltre in fase di approvazione da parte degli enti regolatori un terzo vaccino anti-RSV basato sulla tecnologia del RNA messaggero (mRNA) formulato insieme a nanoparticelle lipidiche, la cui efficacia protettiva nella prima stagione seguente la somministrazione è risultata, dai dati

preliminari, analoga a quella presentata dagli altri due vaccini (>80% contro malattie delle basse vie respiratorie correlate ad RSV con almeno 3 sintomi). (Wilson E et al, 2023)

Raccomandazioni di utilizzo dei vaccini anti-RSV

Sulla base di quanto finora descritto, il Board del Calendario per la Vita sottolinea come la recente disponibilità di due vaccini efficaci e sicuri nei confronti delle patologie causate dal virus respiratorio sinciziale rappresenti una opportunità preventiva di grande valore clinico, non essendo stata disponibile finora alcuna valida misura preventiva, e neppure alcuna terapia specifica. In tale ottica, i vaccini contro RSV costituiscono una risposta ad un bisogno medico finora insoddisfatto.

Nel prossimo futuro sarà importante colmare alcune lacune conoscitive ancora presenti, anzitutto dal punto di vista epidemiologico, per avere dati più numerosi e consistenti sul carico di malattia nel nostro Paese, e quindi avere una possibilità di valutare la esatta dimensione dei casi di malattia prevenibili.

Dovrà essere valutata la persistenza della protezione anche oltre la seconda stagione successiva alla somministrazione dei vaccini, dato che potrà far quantificare un numero di casi prevenibile ancora superiore a quanto evidente oggi. Inoltre, dovranno essere generate evidenze più solide sulla protezione conferita dai vaccini anti-RSV nei soggetti di età ≥ 80 anni, dal momento che la popolazione di tale fascia d'età arruolata negli studi clinici di fase 3 era esigua, così come il numero di casi di malattia che si sono verificati nella stessa popolazione durante tali studi.

Infine, valutazioni della tecnologia sanitaria (*Health Technology Assessment* o HTA) per i nuovi vaccini potranno chiarire la sostenibilità organizzativa ed economica, ma anche la necessità etica dell'offerta della vaccinazione ai gruppi target.

Complessivamente, le evidenze di efficacia dei vaccini, insieme alle informazioni ancora da raccogliere, indicano un approccio certamente conservativo ma tuttavia proattivo nella raccomandazione di utilizzo dei nuovi vaccini, in modo che le categorie a maggior rischio (per le quali si può prevedere un rapporto di costo-efficacia più favorevole) siano immediatamente protette, in attesa di eventuali estensioni di raccomandazione sulla base dei dati e delle valutazioni che si renderanno disponibili nei prossimi mesi. In quest'ottica, le raccomandazioni già emanate dall'Agenzia di Sanità Pubblica della Svezia sembrano quelle più ragionevolmente applicabili anche alla realtà del nostro Paese.

Il Board del Calendario della Vita, sulla base delle evidenze di efficacia e sicurezza ad oggi disponibili, e considerando le informazioni attualmente in fase di raccolta sulla durata della protezione conferita dai vaccini anti-RSV, ne raccomanda l'utilizzo ai soggetti di età pari o superiore ai 75 anni, popolazione nella quale è peraltro molto frequente la co-esistenza di condizioni di cronicità che rendono l'infezione da RSV ancora più a rischio di complicanze gravi. Per le stesse motivazioni, raccomanda l'estensione della vaccinazione ai soggetti affetti da patologie croniche di età superiore o uguale ai 60 anni.

Il Board del Calendario per la Vita

Board del Calendario per la Vita

Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI), Presidente Prof.ssa Roberta Siliquini

Società Italiana di Pediatria (SIP), Presidente Prof.ssa Annamaria Staiano

Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Presidente Dr Antonio D'Avino,

Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG), Segretario Dr Silvestro Scotti, Coordinamento Scientifico Board del Calendario per la Vita, Prof. Paolo Bonanni

(Componenti Board Tecnico-Scientifico: Angela Amodeo, Chiara Azzari, Martino Barretta, Elena Bozzola, Pietro Buono, Paolo Castiglia, Michele Conversano, Giovanni Gabutti, Giancarlo Icardi, Mirene Anna Luciani, Tommasa Maio, Luigi Nigri, Aurelio Occhinegro, Bruno Ruffato, Rocco Russo)

Riassunto Esecutivo (*Executive Summary*)

L'incidenza delle infezioni da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS o RSV) tra gli anziani e gli adulti a elevato rischio è stata oggetto di maggiore attenzione negli ultimi anni, evidenziando la sotto-diagnosi storicamente riscontrata in queste popolazioni.

In Italia, nella popolazione di età superiore ai 60 anni, si stimano ogni anno circa 290.000 casi di infezione respiratoria acuta provocati da RSV, 26.000 ricoveri e circa 1.800 decessi intra ospedalieri. Tuttavia, il vero impatto clinico di RSV nella popolazione adulta e anziana nei Paesi industrializzati, inclusa l'Italia, potrebbe essere maggiore rispetto a quanto riportato finora in letteratura.

In generale, RSV gioca un ruolo importante nello sviluppo della polmonite negli adulti anziani ed è stato, in epoca pre-pandemica, la seconda causa più comune di polmonite virale in questa popolazione.

Lo sviluppo di vaccini contro RSV ha richiesto molti anni di ricerca e sviluppo, ha incontrato numerosi ostacoli, ora finalmente superati grazie alle sempre più sofisticate tecnologie applicate alla vaccinologia. Gli attuali vaccini approvati per l'utilizzo e in avanzata fase di sviluppo utilizzano la proteina F di superficie dell'RSV, nella sua conformazione pre-fusione (PreF), come antigene ottenuto con tecniche di DNA ricombinante e con RNA messaggero (mRNA).

I due vaccini attualmente approvati da EMA sono prodotti con tecniche di DNA ricombinante e sono, rispettivamente, un vaccino monovalente RSV A adiuvato con AS01E e un vaccino bivalente RSV A / RSV B, non adiuvato. I vaccini sono approvati per uso nella popolazione ≥ 60 anni e, pur essendo stati valutati con parametri clinici diversi, si sono dimostrati entrambi efficaci oltre l'80% contro le patologie delle basse vie respiratorie di severità più elevata, nella prima stagione invernale successiva alla vaccinazione. L'efficacia per il primo di essi è mantenuta, sia pur a livelli più bassi, anche nella seconda stagione post-vaccinazione. Restano da stabilire efficacia nelle stagioni successive, e la possibilità di ottenere un richiamo dell'immunità (effetto 'booster') a distanza dalla prima dose di vaccino.

Sulla base di quanto finora descritto, il Board del Calendario per la Vita sottolinea come la recente disponibilità di due vaccini efficaci e sicuri nei confronti delle patologie causate dal virus respiratorio sinciziale rappresenti una opportunità preventiva di grande valore clinico, non essendo stata disponibile finora alcuna valida misura preventiva, e neppure alcuna terapia specifica. In tale ottica, i vaccini contro RSV costituiscono una risposta ad un bisogno medico finora insoddisfatto.

Le valutazioni di *Health Technology Assessment* (HTA) per i nuovi vaccini potranno chiarire la sostenibilità organizzativa ed economica, ma anche la necessità etica dell'offerta della vaccinazione ai gruppi target.

Complessivamente, le evidenze di efficacia dei vaccini, insieme alle informazioni ancora da raccogliere, indicano un approccio certamente conservativo ma tuttavia proattivo nella raccomandazione di utilizzo

dei nuovi vaccini, in modo che le categorie a maggior rischio (per le quali si può prevedere un rapporto di costo-efficacia più favorevole) siano immediatamente protette.

Il Board del Calendario della Vita, sulla base delle evidenze di efficacia e sicurezza ad oggi disponibili, e considerando le informazioni attualmente in fase di raccolta sulla durata della protezione conferita dai vaccini anti-RSV, ne raccomanda l'utilizzo ai soggetti di età pari o superiore ai 75 anni, popolazione nella quale è peraltro molto frequente la co-esistenza di condizioni di cronicità che rendono l'infezione da RSV ancora più a rischio di complicanze gravi. Per le stesse motivazioni, raccomanda l'estensione della vaccinazione ai soggetti affetti da patologie croniche di età superiore o uguale ai 60 anni.

Bibliografia e sitografia

Falsey AR, Criddle MC, Walsh EE. Detection of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus by reverse transcription polymerase chain reaction in adults with and without respiratory illness. *J Clin Virol.* 2006 Jan;35(1):46-50. doi: 10.1016/j.jcv.2005.04.004 .PMID: 15919236.

Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus Prefusion F vaccine. *Cell.* 2023 Jul 20;186(15):3137-3137.e1. doi: 10.1016/j.cell.2023.05.048. PMID: 37478816.

Katsurada N, Suzuki M, Aoshima M, Yaegashi M, Ishifuji T, Asoh N et al. The impact of virus infections on pneumonia mortality is complex in adults: a prospective multicentre observational study. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 755. Published online 2017 Dec 6. doi: 10.1186/s12879-017-2858-y.

Li Y, Kulkarni D, Begier E, Wahí-Singh P, Wahí-Singh B, Gessner B, Nair H. Adjusting for Case Under-Ascertainment in Estimating RSV Hospitalisation Burden of Older Adults in High-Income Countries: a Systematic Review and Modelling Study. *Infect Dis Ther.* 2023 Apr;12(4):1137-1149. doi: 10.1007/s40121-023-00792-3. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36941483.

Lieberman D, Shimoni A, Shemer-Avni Y, Keren-Naos A, Shtainberg R, Lieberman D. Respiratory Viruses in Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Chest.* 2010 Oct; 138(4): 811–816. Published online 2015 Dec 16. doi: 10.1378/chest.09-2717 PMCID: PMC7094496.

Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardají A, Beutels P, Buchholz UJ et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jan;23(1):e2-e21. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00291-2. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35952703.

Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, Havers FP. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023 Jul 21;72(29):793-801. doi: 10.15585/mmwr.mm7229a4. PMID: 37471262.

Murata Y, Falsey AR. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Antivir Ther.* 2007;12(4 Pt B):659-70. PMCID: PMC5719746.

Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023 Feb 16;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604. PMID: 36791160.

Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2023 Jan;17(1):e13031. doi: 10.1111/irv.13031. Epub 2022 Nov 11.

Tseng HF, Sy LS, Ackerson B, Solano Z, Slezak J, Luo Y, Fischetti CA, Shinde V. Severe Morbidity and Short- and Mid- to Long-term Mortality in Older Adults Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020 Sep 14;222(8):1298-1310. doi: 10.1093/infdis/jiaa361. PMID: 32591787.

Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Aug;32(4):423-32. doi: 10.1055/s-0031-1283282. Epub 2011 Aug 19. PMID: 21858747.

Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023 Apr 20;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37018468

Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023 Dec 14;389(24):2233-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2307079. PMID: 38091530.

Respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant). Summary of Product Characteristics. Disponibile al sito: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_en.pdf

Vaccino per il Virus Respiratorio Sinciziale (ricombinante, adiuvato). Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile al sito: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230606159374/anx_159374_it.pdf