

Bruxelles, 20 ottobre 2021
(OR. en)

Fascicoli interistituzionali:
2021/0071(COD)
2021/0068(COD)

13010/21
ADD 1

COVID-19 362	TRANS 615
JAI 1110	COCON 71
AG 98	COMIX 526
FRONT 371	CODEC 1340
FREMP 247	SCHENGEN 84
IPCR 131	AVIATION 260
VISA 211	PHARM 178
MI 753	RELEX 871
SAN 611	TOUR 81

NOTA DI TRASMISSIONE

Origine: Segretaria generale della Commissione europea, firmato da Martine DEPREZ, direttrice

Data: 18 ottobre 2021

Destinatario: Jeppe TRANHOLM-MIKKELSEN, segretario generale del Consiglio dell'Unione europea

n. doc. Comm.: COM(2021) 649 final Annexes 1 to 2

Oggetto: ALLEGATI della relazione della Commissione al Parlamento europeo e al Consiglio a norma dell'articolo 16, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2021/953 del Parlamento europeo e del Consiglio su un quadro per il rilascio, la verifica e l'accettazione di certificati interoperabili di vaccinazione, di test e di guarigione in relazione alla COVID-19 (certificato COVID digitale dell'UE) per agevolare la libera circolazione delle persone durante la pandemia di COVID-19

Si trasmette in allegato, per le delegazioni, il documento COM(2021) 649 final Annexes 1 to 2.

All: COM(2021) 649 final Annexes 1 to 2



COMMISSIONE
EUROPEA

Bruxelles, 18.10.2021
COM(2021) 649 final

ANNEXES 1 to 2

ALLEGATI

della

relazione della Commissione al Parlamento europeo e al Consiglio a norma dell'articolo 16, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2021/953 del Parlamento europeo e del Consiglio su un quadro per il rilascio, la verifica e l'accettazione di certificati interoperabili di vaccinazione, di test e di guarigione in relazione alla COVID-19 (certificato COVID digitale dell'UE) per agevolare la libera circolazione delle persone durante la pandemia di COVID-19

ALLEGATO I

Ripartizione dettagliata del numero di certificati COVID digitali dell'UE rilasciati (al 13 ottobre 2021)

	Certificati di vaccinazione rilasciati	Cert. di test rilasciati (NAAT¹)	Cert. di test rilasciati (test antigenico rapido²)	Certificati di guarigione rilasciati	Totale certificati rilasciati
Austria	11 125 292	10 872 756	20 482 546	577 981	43 058 575
Belgio*	17 440 792	5 822 096		608 250	23 871 138
Bulgaria	1 372 297	307 779	705 533	37 251	2 422 860
Cechia	7 199 918	1 935 056	3 413 355	377 589	12 925 918
Danimarca**					
Germania***	119 750 418	1 629 445	1 267 528	607 075	123 254 466
Estonia*	662 125	3 073		63 597	728 795
Irlanda	3 978 823	186 203	37 461	69 317	4 271 804
Grecia	3 419 809	17 064	200 551	471 751	4 109 175
Spagna*	25 371 410	809 495		515 562	26 696 467
Francia	72 186 091	24 593 086	38 226 112	1 896 065	136 901 354
Croazia	1 600 824	17 241	597 661	126 353	2 342 079
Italia	72 726 630	7 078 397	15 092 611	2 160 524	97 058 162
Cipro	739 837	14 118	314 614	76 179	1 144 748
Lettonia	1 387 323	270 523	21 397	77 337	1 756 580
Lituania	1 770 546	3 501 075	358 855	333 994	5 964 470
Lussemburgo	1 363 875	621 868	138 140	46 493	2 170 376
Ungheria	4 746 433	183 653	79 521	356 155	5 365 762
Malta*	282 886	619		145	283 650
Paesi Bassi****	42 179 079				42 179 079
Polonia*	14 098 319	307 336		495 632	14 901 287
Portogallo	7 147 103	81 387	178 954	227 940	7 635 384
Romania	4 726 990	61 642	98 909	111 190	4 998 731
Slovenia	4 170 614	473 674	1 582 643	561 128	6 788 059
Slovacchia	4 623 889	933 324	1 046 082	214 011	6 817 306
Finlandia	1 820 819	202 113	5 386	28 533	2 056 851
Svezia*	4 857 039	143 834		1 573	5 002 446
Islanda	538 095	73 760	148 121	3 431	763 407
Lichtenstein	47 288	21 975	13 830	1 322	84 415
Norvegia****	6 175 000				6 175 000
Totale UE/SEE	437 509 564	60 162 592	84 009 810	10 046 378	591 728 344

¹ "Test NAAT": test molecolare di amplificazione dell'acido nucleico, quali le tecniche di reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa (RT-PCR), amplificazione isotermica mediata da loop (LAMP) e amplificazione mediata da trascrizione (TMA), utilizzato per rilevare la presenza dell'acido ribonucleico (RNA) del SARS-CoV-2.

² "Test antigenico rapido": test basato sull'individuazione di proteine virali (antigeni) mediante immunodosaggio a flusso laterale che dà risultati in meno di 30 minuti.

- * Totale combinato per i certificati di test NAAT e i certificati di test antigenici rapidi
- ** Cifre non disponibili
- *** Comunicazione per i test antigenici rapidi solo dal 27 settembre 2021
- **** Numero totale per tutti e tre i tipi di certificati

ALLEGATO II

Orientamenti forniti dal Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie

Possibile rilascio di certificati di guarigione sulla base dei risultati di test antigenici rapidi

I test antigenici rapidi opportunamente convalidati possono essere utilizzati per emettere i certificati di guarigione ai fini del certificato COVID digitale dell'UE. La raccomandazione del Consiglio relativa a un quadro comune per l'uso e la convalida dei test antigenici rapidi e il riconoscimento reciproco dei risultati dei test per la COVID-19 nell'UE (2021/C 24/01) prevede un elenco comune dei test antigenici rapidi per la COVID-19 ritenuti appropriati per l'uso nelle situazioni di cui a tale raccomandazione del Consiglio. I test antigenici rapidi autodiagnostici NON dovrebbero essere utilizzati ai fini del rilascio di un certificato formale come nel caso dei certificati di test o di guarigione. Il campionamento corretto è uno dei passaggi più fondamentali per la diagnosi del SARS-CoV-2 e, se eseguito in modo errato, non è possibile assicurare un risultato affidabile del test³.

I test antigenici rapidi hanno generalmente una sensibilità inferiore ma una specificità superiore. L'uso dei test antigenici rapidi è volto soprattutto a rilevare le persone che presentano un'infezione in corso da SARS-CoV-2, ossia nel momento in cui sono più infettive. Il ricorso ai test antigenici rapidi è appropriato in contesti con un'alta prevalenza di COVID-19, quando è probabile che un risultato positivo indichi una vera infezione, così come in contesti a bassa prevalenza per la rapida identificazione di individui altamente infetti. Tuttavia, nei contesti a bassa prevalenza, il ricorso ai test antigenici rapidi potrebbe portare a risultati falsi positivi. Minore è la prevalenza nella popolazione da sottoporre a test, maggiore sarà la probabilità di risultati falsi positivi. Ciò significa che vi potrebbe essere una percentuale di persone certificate come guarite mentre sono ancora suscettibili (ossia persone con un risultato falso positivo per la COVID-19 al test antigenico rapido). Questo vale per tutti i tipi di test.

Tutti i test per la COVID-19, compresi i NAAT, comportano il rischio di produrre risultati falsi positivi, ma per i test antigenici rapidi la percentuale potrebbe essere superiore a quella dei test RT-PCR se la prestazione clinica (ossia il livello di specificità) del test utilizzato è inferiore. Se vengono utilizzati test antigenici rapidi con specificità inferiori, questo dovrebbe essere preso in considerazione, in particolare in contesti a bassa prevalenza quando tali test sono utilizzati per lo screening di persone asintomatiche e dove il valore predittivo positivo dei test antigenici rapidi sarebbe quindi basso. Il periodo di validità del certificato di guarigione sarebbe lo stesso per le persone positive ai test antigenici rapidi e quelle positive ai test NAAT.

L'elenco dei test antigenici rapidi reciprocamente riconosciuti viene regolarmente aggiornato dal gruppo di lavoro tecnico sui test diagnostici COVID-19 e viene approvato dal comitato per la sicurezza sanitaria.

³ ECDC (2021). Considerazioni sull'utilizzo di test antigenici rapidi (compresi quelli autodiagnostici) per il SARS-CoV-2 in contesti professionali. Documento consultabile al seguente indirizzo:
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Considerations-on-use-of-rapid-antigen-detection-tests-for-SARS-CoV-2-in-occupational-settings.pdf>

Possibile rilascio di certificati di guarigione sulla base dei risultati di test anticorpali

Per quanto concerne i test anticorpali, il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) e il Centro comune di ricerca (JRC) hanno prodotto note tecniche⁴ che elencano i punti principali da considerare, ossia:

- i test anticorpali sono attualmente utilizzati principalmente negli studi di ricerca (studi siero-epidemiologici) sulla popolazione piuttosto che per la diagnosi individuale di casi di COVID-19;
- l'individuazione e la quantificazione degli anticorpi non possono essere utilizzate come indicazione diretta dell'immunità protettiva:
 - un risultato positivo al test anticorpale può essere una prova di un'infezione passata, ma non è una prova assoluta che una persona non sia infettiva e/o protetta da una nuova infezione e non possa trasmettere ulteriormente il virus;
 - finora non è noto quali livelli di anticorpi proteggerebbero dalla reinfezione;
 - al contrario le persone che sono guarite potrebbero non risultare positive ai test sierologici (per un periodo prolungato);
 - inoltre non tutti gli anticorpi indotti da un'infezione da SARS-CoV-2 neutralizzano efficacemente il virus;
 - la maggior parte dei test anticorpali disponibili non è in grado di valutare se gli anticorpi rilevati offrono una protezione efficace;
- i test anticorpali non sono in grado di definire il momento dell'infezione:
 - i test anticorpali non possono fornire alcuna indicazione sul momento dell'infezione, di conseguenza in assenza di ulteriori prove, ad esempio un test NAAT e/o un test antigenico rapido eseguiti al momento dell'infezione, non è possibile determinare il periodo di validità del certificato di guarigione;
 - può benissimo verificarsi il caso in cui subito dopo un test anticorpale positivo, gli anticorpi diventino non rilevabili;
- esiste il rischio che gli anticorpi rilevati dai test commerciali attualmente utilizzati non prevengano l'infezione rispetto alle nuove varianti emergenti del SARS-CoV-2:
 - gli attuali sistemi di test non sono convalidati rispetto a nuove varianti;
- quando un test sierologico risulta positivo, ciò non significa necessariamente che la persona sia guarita dal SARS-CoV-2:
 - ad esempio i pazienti che hanno ricevuto una dose di vaccino possono sviluppare anticorpi simili a quelli presenti nei pazienti guariti e tale categoria di persone rappresenterebbe "risultati falsi positivi";
 - esistono prove di un rischio elevato di risultati falsi positivi in zone a bassa prevalenza di SARS-CoV-2;
 - le differenze regionali nella prevalenza delle infezioni da SARS-CoV-2 possono incidere sul valore predittivo (positivo/negativo) dei test sierologici;
 - gli anticorpi presentati nelle malattie autoimmuni (ad esempio i fattori reumatoidi) potrebbero dare un risultato positivo anche senza che la persona abbia mai contratto l'infezione;

⁴ <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Use-of-antibody-tests-for-SARS-COV-2-in-the-context-of-Digital-Green-Certificates.pdf>

- esiste una varietà di test anticorpali e un confronto dei loro risultati è estremamente difficile a causa di tale varietà e della mancanza di standardizzazione:
 - i test anticorpali attualmente utilizzati negli Stati membri non sono armonizzati/standardizzati e i risultati non sono comparabili;
 - i metodi di laboratorio possono mirare a diversi anticorpi (IgM/IgG), che possono anche riconoscere parti diverse del virus;
 - la maggior parte dei test disponibili in commercio fornisce soltanto risultati qualitativi (presenza o assenza di anticorpi);
 - tali test anticorpali qualitativi sono utili dal punto di vista della popolazione, piuttosto che dal punto di vista individuale;
 - i kit di rilevamento quantitativo sono utilizzati principalmente per finalità di ricerca, ma la comparabilità tra laboratori è ostacolata dalla mancanza di materiale di riferimento disponibile;
 - di conseguenza potrebbe non essere possibile proporre un unico elenco di test sierologici raccomandati da applicare in tutta l'UE;
- utilizzo di certificati rilasciati sulla base di test anticorpali positivi (IgM e IgG) nel contesto di misure di sanità pubblica:
 - è possibile che le persone con certificati emessi sulla base di un test anticorpale positivo possano essere falsamente rassicurate sul fatto di poter allentare gli atteggiamenti verso comportamenti essenziali per limitare il rischio di infezione e la successiva trasmissione, come il distanziamento fisico, l'uso di una maschera e il lavaggio delle mani. Come accennato in precedenza, sebbene un risultato del test anticorpale positivo possa suggerire una precedente infezione, potrebbe non garantire la protezione dalla reinfezione o da varianti emergenti con possibile potenziale di fuga immunitaria;
 - qualsiasi attuazione di certificati basati su un test anticorpale positivo dovrebbe essere valutata attentamente ed essere accompagnata da messaggi pubblici forti e comunicazioni pertinenti sull'importanza della vaccinazione e delle misure di salute pubblica per ridurre la trasmissione di SARS-CoV-2.

Dopo aver esaminato le note tecniche e le prove pubblicate in seguito, concludiamo che i test anticorpali attualmente disponibili non sono adatti per la valutazione del momento dell'infezione e dello stato immunitario di una persona. Di conseguenza i risultati positivi al test anticorpale non sono considerati sufficienti per il rilascio di un certificato di guarigione che esonera il titolare da determinate misure di salute pubblica.

L'ECDC e il JRC continueranno a monitorare i test anticorpali e il loro utilizzo, anche tramite la "banca dati dei test diagnostici COVID-19" del JRC e la rete di studi siero-epidemiologici nella regione europea dell'OMS, coordinata congiuntamente dall'ECDC e dall'ufficio regionale per l'Europa dell'OMS.

Periodo di validità dei certificati di guarigione

Le prove sulla durata dell'immunità per le persone guarite sono idealmente tratte da coorti longitudinali che confrontano il rischio di infezione tra persone naïve e guarite a intervalli di 3 o 6 mesi. Sfortunatamente, tali studi sono scarsi. Un riesame sistematico di 11 studi chiave condotti dalla Health Information and Quality Authority in Irlanda suggerisce che il rischio di reinfezione tra gli individui guariti è basso (tasso assoluto 0 %–1,1 %), con protezione mantenuta fino a 10 mesi dopo l'infezione iniziale[1]. Più di recente, Vitale *et al.* hanno osservato una protezione dalla reinfezione per le persone guarite per un periodo di almeno 12 mesi[2]. Tuttavia un limite critico di tali studi è costituito dal fatto che i loro periodi di osservazione precedono l'emergere e il successivo predominio della variante B.1.617.2 (Delta) di SARS-CoV-2 che desta preoccupazioni in tutta l'UE/SEE.

L'analisi preliminare dei dati di sorveglianza nazionale del Regno Unito indica che le persone guarite presentano un rischio maggiore di reinfezione con la versione Delta rispetto al ceppo B.1.1.7 (Alfa) precedentemente dominante, con percentuali complessive superiori di circa il 46 %[3]. L'analisi condotta da Public Health England ha incluso 83 197 persone ≥ 15 anni, che sono diventate positive alla reazione a catena della polimerasi quantitativa del SARS-CoV-2 durante un periodo di osservazione di 11 settimane (12 aprile e 27 giugno 2021), di cui 980 (1,2 %) erano possibili reinfezioni. Il rapporto rettificato delle probabilità di reinfezione con la variante Delta è stato pari a 1,46 (95 % dell'intervallo di confidenza da 1,03 a 2,05) rispetto alla variante Alfa precedentemente dominante. Il **rischio di reinfezione** non era elevato per la variante Delta se l'infezione primaria era avvenuta <180 giorni (rapporto rettificato di probabilità = 0,79, 95 % dell'intervallo di confidenza da 0,49 a 1,28) ma era **più elevato per le persone che avevano contratto una precedente infezione ≥ 180 giorni prima** (rapporto rettificato di probabilità = 2,37, 95 % dell'intervallo di confidenza da 1,43 a 3,93). Tale risultanza non è stata ancora replicata in altri contesti e sono necessari ulteriori dati stratificati per età sul rischio di reinfezione nel tempo, in particolare nel contesto della variante Delta.

Table 7: Multivariable logistic regression model of the risk of reinfection with alpha and delta variants during a period of emergent delta infection in England

		Totals	Risk of reinfection-week 2021-15 to 2021-25		
			Crude OR	aOR (95% CI)*	aP-Value
Definition of reinfection applied	All possible reinfections	980 (1.2%)			
	All first infections	82,217 (98.8%)			
All possible reinfections arising at least 90 days after prior infection	Alpha variant	83/14,509 (0.6%)	1	1	
	Delta variant	897/68,688 (1.3%)	2.30 (1.84 to 2.88)	1.46 (1.03 to 2.05)	0.031
Possible reinfections arising between 90-179 days after prior infection	Alpha variant	54/14,480 (0.4%)	1	1	
	Delta variant	243/68,034 (0.4%)	0.96 (0.71 to 1.29)	0.79 (0.49 to 1.28)	0.342
Possible reinfections arising at least 180 days after prior infection	Alpha variant	29/14,455 (0.2%)	1	1	
	Delta variant	654/68,445 (1.0%)	4.80 (3.31 to 6.96)	2.37 (1.43 to 3.93)	0.001

*adjusted for age group (<30 years, 30+years), sex, Region, vaccination status (any vaccine at least 14 days earlier vs no vaccine), ethnicity and week

Fonte: Public Health England[3].

In assenza di un correlato immunologico universale di protezione che possa essere misurato in persone guarite per dedurre la protezione, la capacità di neutralizzare il virus degli anticorpi sierici fornisce la migliore indicazione attuale di protezione dalla reinfezione. Sebbene la maggior parte delle persone che hanno contratto un'infezione da SARS-CoV-2 svilupperà anticorpi sierici, le persone guarite dimostrano dinamiche anticorpali altamente variabili nel tempo[4], con una diminuzione ampiamente documentata degli anticorpi neutralizzanti[5]. In uno studio importante di Planas *et al.*, i sieri raccolti da 56 persone convalescenti 6 mesi dopo l'insorgenza dei sintomi hanno mostrato di essere quattro volte meno potenti contro la variante Delta rispetto alla variante Alfa. Gli autori hanno altresì riscontrato una riduzione di quattro volte simile in una coorte separata di 26 persone convalescenti valutate 12 mesi dopo l'insorgenza dei sintomi, sottolineando che l'attività di neutralizzazione era globalmente bassa entro il 12° mese[6]. Il calo degli anticorpi sierici può essere pienamente attenuato dalla presenza di cellule B di memoria specifiche per il SARS-CoV-2, che possono espandersi rapidamente se sostenute da cellule T di memoria specifiche per il SARS-CoV-2. Le cellule T di memoria possono altresì contribuire alla protezione contro l'infezione e alla guarigione dalla stessa mediante la lisi diretta delle cellule infettate da SARS-CoV-2. Tuttavia i correlati di cellule T specifiche rimangono vaghi.

Conclusioni

- La durata dell'immunità è una questione complessa e ad oggi deve essere ancora stabilita la correlazione tra l'immunità misurata e la protezione clinica dall'infezione da SARS-CoV-2;
- la validità dei certificati di guarigione dipende dai dati scientifici emergenti sulla durata dell'immunità protettiva dopo l'infezione naturale e sull'efficacia dell'infezione precedente in presenza di varianti attuali e potenziali future, che è un processo dinamico che cambia in modo regolare;
- complessivamente, in termini assoluti, il rischio di reinfezione con la variante Delta rimane basso a 180 giorni dall'infezione, sebbene si registrino evidenze di un aumento del rischio rispetto alla variante Alfa precedentemente in circolazione. Alla luce di tali fattori, attualmente non vi sono prove sufficienti per sostenere un aumento del periodo di validità del certificato di guarigione oltre i 180 giorni;
- l'ECDC continuerà a monitorare regolarmente i nuovi dati scientifici pertinenti in questo settore al fine di fornire aggiornamenti sulla durata dell'immunità in seguito a un'infezione naturale.

Riferimenti

1. E OM, Byrne P, Carty PG, De Gascun C, Keogan M, O'Neill M, et al. Quantifying the risk of SARS-CoV-2 reinfection over time. *Rev Med Virol.* 2021 May 27:e2260. Disponibile all'indirizzo <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34043841>
2. Vitale J, Mumoli N, Clerici P, De Paschale M, Evangelista I, Cei M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2021 May 28. Disponibile all'indirizzo <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34048531>

3. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 19. London: PHE; 2021. Disponibile all'indirizzo https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005517/Technical_Briefing_19.pdf
4. Chia WN, Zhu F, Ong SWX, Young BE, Fong SW, Le Bert N, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *Lancet Microbe*. 2021 Mar 23. Disponibile all'indirizzo <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33778792>
5. Cromer D, Juno JA, Khoury D, Reynaldi A, Wheatley AK, Kent SJ, et al. Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. *Nat Rev Immunol*. 2021 Apr 29. Disponibile all'indirizzo <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33927374>
6. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021 Aug;596(7871):276-80. Disponibile all'indirizzo <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34237773>