



Prot. N.AOO-ISS- 0042630-PRE16
 Risposta al prot 07/12/2021.1129248.U
 Allegati n.1

Alla c.a. del

Dott. Luca Monteferrante
 Capo dell'Ufficio Legislativo
 Ministero della Salute
l.monteferrante@sanita.it

Oggetto: Richiesta di predisporre report con la letteratura più recente sulla questione oggetto dell'OdG: "il Governo si è impegnato a pubblicare sul sito del Ministero della Salute, entro il 31 dicembre 2021, una relazione tecnica predisposta dagli organi tecnico scientifici del Ministero, con la quale si spiegano, sulla base delle evidenze delle ultime ricerche scientifiche, le ragioni per le quali è possibile o meno prevedere l'estensione o l'esenzione dall'uso delle certificazioni verdi COVID-19, da utilizzare in ambito nazionale, per i soggetti in possesso di certificazione medica attestante l'effettuazione di un test sierologico che accerti la presenza di anticorpi neutralizzanti anti Sars-Cov-2 in quantità uguale o superiore ad un valore stabilito dal Ministero della Salute".

In riferimento alla richiesta di cui all'oggetto, si trasmette, in allegato la relazione tecnica a cura del Dipartimento Malattie Infettive.

IL PRESIDENTE
Silvio Brusaferrò

Rif: Palamara/AB

Richiesta di predisporre report con la letteratura più recente sulla questione oggetto dell’OdG: il Governo si è impegnato a pubblicare sul sito del Ministero della Salute, entro il 31 dicembre 2021, una relazione tecnica predisposta dagli organi tecnico scientifici del Ministero, con la quale si spiegano, sulla base delle evidenze delle ultime ricerche scientifiche, le ragioni per le quali è possibile o meno prevedere l'estensione o l'esenzione dall'uso delle certificazioni verdi COVID-19, da utilizzare in ambito nazionale, per i soggetti in possesso di certificazione medica attestante l'effettuazione di un test sierologico che accerti la presenza di anticorpi neutralizzanti anti Sars-Cov-2 in quantità uguale o superiore ad un valore stabilito dal Ministero della Salute.

Relazione tecnica: Utilizzo dei test sierologici ai fini del processo decisionale vaccinale e dell'esenzione dalla vaccinazione stessa. A cura del Dipartimento Malattie Infettive

La seguente relazione tecnica riporta un aggiornamento delle evidenze scientifiche in merito alla possibilità di esenzione dalla vaccinazione o l'estensione dalla durata della certificazione verde per COVID-19, da utilizzare in ambito nazionale, per i soggetti in possesso di certificazione medica attestante l'effettuazione di un test sierologico che accerti la presenza di anticorpi neutralizzanti anti Sars-Cov-2 in quantità uguale o superiore ad un valore stabilito dal Ministero della Salute.

Una risposta immunitaria in grado di determinare protezione e statisticamente correlata ad essa viene definita “correlato di protezione” (*correlate of protection* - CoP).¹ L'identificazione di marcatori immunologici e della relativa soglia correlata a protezione nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2/malattia COVID-19, in seguito a vaccinazione o infezione naturale, rappresentano un importante ambito di ricerca.

I correlati di protezione verso l'infezione da SARS-CoV-2 non sono infatti ad oggi stati definiti in modo inequivocabile, sebbene si ritenga che gli anticorpi neutralizzanti rappresentino una delle componenti della risposta immunitaria protettiva nei confronti del virus e potrebbero costituire un correlato di protezione dei vaccini anti SARS-CoV-2.²⁻³⁴

¹ Plotkin, S.A. Correlates of protection induced by vaccination. Clin. Vaccine Immunol. 2010, 17, 1055–1065.

² Kristen A. Earle, Donna M. Ambrosino, Andrew Fiore-Gartland, David Goldblatt, Peter B. Gilbert, George R. Siber, Peter Dull, Stanley A. Plotkin, Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines, Vaccine, Volume 39, Issue 32, 2021, Pages 4423-4428, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.063>.

³ Khoury, D.S., Cromer, D., Reynaldi, A. et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med 27, 1205–1211 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

⁴ Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, Dold C, Fuskova M, Gilbert SC, Hirsch I, Humphries HE, Jepson B, Kelly EJ, Plested E, Shoemaker K, Thomas KM, Vekemans J, Villafana TL, Lambe T, Pollard AJ, Voysey M; Oxford COVID

I test utilizzati per la rilevazione di anticorpi diretti contro SARS-CoV-2 vengono definiti test sierologici. Tali test sono in grado di rilevare l'esposizione al virus/vaccino ma non possono ad oggi essere utilizzati per confermare o meno un'infezione in atto né tantomeno un sicuro livello di protezione nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2. Nessuno dei test attualmente disponibili è stato specificamente autorizzato per valutare l'immunità o la protezione di coloro che hanno avuto l'infezione o sono state vaccinate⁵. Per tale motivo, non trovano indicazione ai fini diagnostici o ai fini del processo decisionale vaccinale, ma rappresentano uno strumento utile ai fini di ricerca e nella valutazione epidemiologica della circolazione virale.

A livello nazionale, indicazioni circa l'utilizzo dei test sierologici sono state precedentemente fornite dal Ministero della Salute con la circolare n. 16106 del 9 maggio 2020, recante in oggetto "COVID-19: test di screening e diagnostici".

Il Ministero della Salute ha inoltre ribadito più volte, nelle circolari aventi come oggetto il tema delle vaccinazioni, che "l'esecuzione di test sierologici, volti a individuare la risposta anticorpale nei confronti del virus, non è indicata ai fini del processo decisionale vaccinale"⁶ e che "la presenza di un titolo anticorpale non può di per sé essere considerata, al momento, alternativa al completamento del ciclo vaccinale"⁷.

A livello internazionale, anche i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) Statunitensi raccomandano di offrire la vaccinazione anti COVID-19 a tutti gli individui eleggibili, inclusi coloro che abbiano precedentemente contratto l'infezione e che abbiano sviluppato anticorpi anti SARS-CoV-2⁵.

In merito all'utilizzo di tali test nell'ambito delle certificazioni verdi COVID-19, il centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) si è espresso attraverso il documento tecnico "*The use of antibody tests for SARS-CoV-2 in the context of Digital Green Certificates*"⁸, nel quale vengono riportati alcuni punti chiave:

- Un test sierologico positivo può indicare una progressa infezione, anche recente, da SARS-CoV-2 senza tuttavia fornire indicazioni su quando tale infezione sia stata contratta. La positività del test inoltre non può essere considerata come prova che una persona non sia in grado di trasmettere ulteriormente il virus o che risulti protetta verso una nuova infezione.
- Anche se il riscontro di anticorpi suggerisce la presenza di una risposta immunitaria, non è noto se tali livelli anticorpali siano in grado di fornire una protezione sufficiente e per quanto tempo possa essere duratura.

Vaccine Trial Group. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021 Nov;27(11):2032-2040. doi: 10.1038/s41591-021-01540-1

⁵ Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings (ultimo aggiornamento: 21 settembre 2021)

⁶ Ministero della Salute. Circolare n. 40711 del 09 settembre 2021 "COVID-19: test di screening e diagnostici"

⁷ Ministero della Salute. Circolare n. 35309 del 04 agosto 2021 "Certificazioni di esenzione alla vaccinazione anti-COVID-19"

⁸ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The use of antibody tests for SARS-CoV-2 in the context of Digital Green Certificates. 20 maggio 2021

- Non è ancora noto se gli anticorpi rilevati dai test commerciali attualmente in uso possano prevenire l'infezione con le nuove varianti emergenti di SARS-CoV-2.
- In commercio è presente una considerevole varietà di test sierologici, il che rende estremamente difficile un confronto dei risultati, considerata anche la mancanza di standardizzazione.

Relativamente all'ultimo punto, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha sviluppato uno standard internazionale finalizzato ad uniformare e standardizzare i diversi test sierologici per la rilevazione degli anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2. Gli standard internazionali vengono utilizzati per quantificare l'attività biologica presente in un campione in termini di unità internazionali (UI), rendendo confrontabili le analisi condotte da laboratori diversi e consentendo di definire meglio parametri come la sensibilità analitica dei test o parametri clinici quali i livelli protettivi di anticorpi.⁹ Per rendere possibile standardizzazione e confrontabilità, è importante che tali unità internazionali proposte dall'OMS vengano utilizzate su larga scala e diventino la norma nella refertazione dei test sierologici per la quantificazione della risposta anticorpale.¹⁰

Anche i CDC di Atlanta hanno recentemente pubblicato una sintesi delle attuali evidenze scientifiche riguardanti l'immunità indotta da infezione e da vaccinazione, comprese le pubblicazioni peer-reviewed e preprint, nonché i dati CDC non pubblicati; in tale documento è riportato che mentre è evidente che l'entità della risposta anticorpale dopo l'infezione o la vaccinazione è correlata alla protezione e che, al contrario, l'assenza di anticorpi è correlata con il rischio di infezione, i risultati dei test anticorpali (in particolare quando non standardizzati né quantitativi) forniscono solo un quadro parziale della risposta immunitaria di un individuo. Il documento giunge alla conclusione che al momento non esiste un test anticorpale specifico o una soglia anticorpale in grado di determinare il rischio di un individuo di infezione successiva e che è raccomandata la vaccinazione COVID-19 per tutte le persone elegibili, comprese quelle che sono state precedentemente infettate da SARS-CoV-2 indipendentemente dai risultati dei test sierologici^{11 12}.

Relativamente all'emergere di varianti di SARS-CoV-2 che destano preoccupazione (VOC), caratterizzate da una maggiore trasmissibilità e potenziale di fuga immunitaria, infine, sono necessari

⁹ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 antibody. December 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403>

¹⁰ Knezevic I, Mattiuzzo G, Page M, Minor P, Griffiths E, Nuebling M, Moorthy V. WHO International Standard for evaluation of the antibody response to COVID-19 vaccines: call for urgent action by the scientific community. *Lancet Microbe*. 2021 Oct 26. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00266-4.

¹¹ CDC. Science Brief: SARS-CoV-2 Infection-induced and Vaccine-induced Immunity. Ultimo aggiornamento 29 ottobre 2021 https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/vaccine-induced-immunity.html#anchor_1635540069868.

¹² CDC Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. Ultimo aggiornamento 6 gennaio 2022

ulteriori studi a livello di popolazione per valutare sia la durata che la cross-reattività delle risposte cellulari e umorali nei confronti delle varianti virali.¹³

In conclusione, sebbene il rilevamento di anticorpi in un test sierologico possa fornire prove di un'infezione o vaccinazione pregressa e quindi di una possibile protezione, non esiste ad oggi un livello di anticorpi misurato secondo standard internazionali che assicuri una protezione nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2 nelle sue varianti e quanto essa duri; di conseguenza, al momento attuale non è definibile un livello di anticorpi neutralizzanti che sia in grado di indicare se una persona debba o meno essere vaccinata/possa avere accesso o meno alla certificazione verde COVID-19.

¹³ ECDC - Immune responses and immunity to SARS-CoV-2 - <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses> (ultimo aggiornamento: 8 settembre 2021)