



Roma, 31.08.2020

Ufficio: DOR/DMS
Protocollo: 202000007555/AG
Oggetto: Test COVID-19: *remind* su indicazioni Ministero Salute.
Circolare n. 12464

SITO SÌ
IFO SÌ
8.4

AI PRESIDENTI DEGLI ORDINI
DEI FARMACISTI

e p.c. AI COMPONENTI IL COMITATO
CENTRALE DELLA F.O.F.I.

LORO SEDI

Si rammenta quanto indicato dal Ministero della salute nella nota n. 16116-2020, relativa ai test di screening e diagnostici per l'individuazione dei pazienti affetti da Covid-19, già segnalato nella circolare federale n. 12252 del 15.6.2020.

Si fa seguito alle circolari federali n. 12000 del 28.2.2020, n. 12058 del 19.3.2020, n. 12072 del 24.3.2020, n. 12152 del 15.4.2020 e n. 12252 del 15.6.2020, relative ai test per l'individuazione dei pazienti affetti da Covid-19 ed alle indicazioni per la diagnosi di laboratorio, per tornare ad evidenziare, anche alla luce di alcune richieste pervenute alla Federazione su tale tematica, quanto indicato nella nota del Ministero della Salute n. 16106/2020 (cfr. all. 1).

Il Dicastero nella citata nota si era espresso, in linea generale, sulla rilevanza ed utilità dei test di screening e diagnostici nella ricerca e nella valutazione epidemiologica della circolazione virale, pur segnalando alcune criticità circa l'affidabilità dei test sierologici, soprattutto qualora non rispettino i parametri di specificità non inferiore al 95% e di sensibilità non inferiore al 90%.

In tal senso, sono state richiamate le valutazioni dell'OMS sugli approcci al momento tecnicamente più vantaggiosi e attendibili per una diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2 e sulla necessità di ulteriori evidenze sulle performance e sull'utilità operativa degli stessi. In proposito, è stato precisato che i test basati sull'identificazione di anticorpi IgM e IgG specifici per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, secondo il parere espresso dal Comitato tecnico scientifico istituito presso il Dipartimento di Protezione civile, non possono, allo stato attuale dell'evoluzione tecnologica, sostituire il test molecolare basato sull'identificazione di RNA virale con i tamponi nasofaringei e che il risultato qualitativo ottenuto su un singolo campione di siero non è sufficientemente attendibile per una

Federazione Ordini Farmacisti Italiani

00185 ROMA – VIA PALESTRO, 75 – TELEFONO (06) 4450361 – TELEFAX (06) 4941093

CODICE FISCALE n° 00640930582

PEC: posta@pec.fofi.it e-mail: posta@fofi.it – sito: www.fofi.it

valutazione diagnostica. Inoltre, secondo l'OMS le diagnosi molecolari per casi di infezione da SARS-CoV-2 vanno eseguite presso i laboratori di riferimento regionali e laboratori aggiuntivi individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome.

Con riferimento alla commercializzazione in farmacia dei test sierologici basati sull'identificazione anticorpale, il parere ministeriale riepiloga la normativa vigente sui dispositivi medici diagnostici in vitro (IVD), rammentando come siano regolamentati a livello comunitario dalla Direttiva Europea 98/79/EC, recepita nell'ordinamento italiano con il D.Lgs. n. 332/2000 e che i test in oggetto, non essendo autodiagnostici, non devono essere venduti o messi a disposizione di soggetti "profani" sulla base della definizione contenuta nella lettera d) del comma 1 dell'articolo 1 del decreto stesso.

In merito, si osserva, infatti, che può essere definito autodiagnostico qualsiasi dispositivo predisposto dal fabbricante per poter essere usato a domicilio da persone non esperte di test diagnostici. Inoltre, il Dicastero ha ricordato che la normativa europea non vincola i produttori che intendano immettere sul mercato un test non classificato come autodiagnostico ad una validazione rilasciata da organismi notificati, essendo sufficiente l'apposizione della marcatura CE sotto la responsabilità del fabbricante.

Peraltro, anche l'ISS ha chiarito come dispositivi in esame per essere destinati all'uso di profani debbano essere certificati in base all'Allegato n.III.6 della direttiva 98/79/CE e riportare sia sul dispositivo sia nelle relative istruzioni tale certificazione.

Nel caso in cui i dispositivi riportino diciture quali, ad esempio, "*Solo per uso diagnostico professionale in vitro*", alla luce di quanto sopra evidenziato e della nota ministeriale, si ritiene che possano essere venduti soltanto a personale sanitario e non ai comuni pazienti.

*** *** ***

Per quanto riguarda, invece, la tipologia dei c.d. test rapidi (test eseguiti su sangue capillare), essendo di natura puramente qualitativa, possono solo indicare la presenza o assenza di anticorpi, pertanto, alla luce delle conoscenze oggi disponibili, non vi sono al momento evidenze prodotte da organismi terzi in relazione alla loro qualità.

In proposito, il Dicastero segnala quanto affermato in diverse pubblicazioni dal Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), ovverosia che un test anticorpale positivo indica se la persona è stata infettata da SARS-CoV-2 (se IgM positivi: infezione recente; se IgM negativi e IgG positivi: infezione passata), ma non indica necessariamente se gli anticorpi sono neutralizzanti, se una persona è protetta e per quanto tempo e se la persona è guarita.

Tali valutazioni confermano che i test anticorpali non possono essere considerati come strumenti diagnostici sostitutivi del test molecolare.

Cordiali saluti.

IL SEGRETARIO
(Dr. Maurizio Pace)

IL PRESIDENTE
(On. Dr. Andrea Mandelli)



Ministero della Salute

**DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
DIREZIONE GENERALE DEI DISPOSITIVI MEDICI E DEL SERVIZIO FARMACEUTICO**

A

ASSESSORATI ALLA SANITA' REGIONI
STATUTO ORDINARIO E SPECIALE
LORO SEDI

ASSESSORATI ALLA SANITA' PROVINCE
AUTONOME TRENTO E BOLZANO
LORO SEDI

E.p.c.:

PROTEZIONE CIVILE
VIA ULPIANO 11 - 00193 ROMA
Coordinamento.emergenza@protezionecivile.it

MINISTERO ECONOMIA E FINANZE
Via XX Settembre, 97 - 00187 Roma

MINISTERO SVILUPPO ECONOMICO
Via Molise 2 - 00187 Roma

MINISTERO INFRASTRUTTURE E TRASPORTI
Piazzale Porta Pia, 1 - 00198 Roma

MINISTERO DEL LAVORO E POLITICHE SOCIALI
Via Vittorio Veneto, 56 - 00187 Roma

MINISTERO DEI BENI E DELLE ATTIVITÀ CULTURALI
E DL TURISMO
Via del Collegio Romano, 27 - 00186 Roma

MINISTERO DEGLI AFFARI ESTERI E DELLA
COOPERAZIONE INTERNAZIONALE
ROMA

MINISTERO DELLA DIFESA ISPettorato
GENERALE DELLA SANITÀ MILITARE
ROMA

MINISTERO DELL'ISTRUZIONE
ROMA

MINISTERO DELL'UNIVERSITÀ E DELLA RICERCA
ROMA

MINISTERO DELL'INTERNO

MINISTERO DELLA GIUSTIZIA

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO

MINISTERO DELLE POLITICHE AGRICOLE,
ALIMENTARI E FORESTALI

MINISTERO DELL'AMBIENTE E DELLA TUTELA DEL
TERRITORIO E DEL MARE

ASSOCIAZIONE NAZIONALE COMUNI ITALIANI
(ANCI)
ROMA

U.S.M.A.F. – S.A.S.N. UFFICI DI SANITA' MARITTIMA,
AEREA E DI FRONTIERA
LORO SEDI

FEDERAZIONE NAZIONALE ORDINE DEI MEDICI
CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI

FNOPI FEDERAZIONE NAZIONALE ORDINI
PROFESSIONI INFERMIERISTICHE

FNOPO FEDERAZIONE NAZIONALE DEGLI ORDINI
DELLA PROFESSIONE DI OSTETRICA

FOFI FEDERAZIONE ORDINI FARMACISTI ITALIANI
LORO SEDI

FEDERAZIONE NAZIONALE ORDINI DEI TSRM E
DELLE PROFESSIONI SANITARIE TECNICHE, DELLA
RIABILITAZIONE E DELLA PREVENZIONE
ROMA

COMANDO CARABINIERI TUTELA DELLA SALUTE –
NAS
SEDE CENTRALE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
ROMA

ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE
– IRCCS “LAZZARO SPALLANZANI”

CENTRO INTERNAZIONALE RADIO MEDICO (CIRM)
ROMA

ISTITUTO NAZIONALE PER LA PROMOZIONE DELLA
SALUTE DELLE POPOLAZIONI MIGRANTI E PER IL
CONTRASTO DELLE MALATTIE DELLA
POVERTÀ (INMP)
ROMA

UFFICIO DI GABINETTO
SEDE

OGGETTO: COVID-19: test di screening e diagnostici

Nell'attuale fase dell'emergenza COVID-19, assume particolare rilevanza la tematica dei test diagnostici di tipo sierologico, che possono essere utilizzati per la rilevazione di eventuali anticorpi diretti contro SARS-CoV-2. I test sierologici sono utili nella ricerca e nella valutazione epidemiologica della circolazione virale in quanto:

1. sono uno strumento importante per stimare la diffusione dell'infezione in una comunità;
2. la sierologia può evidenziare l'avvenuta esposizione al virus;
3. i metodi sierologici possono essere utili per l'identificazione dell'infezione da SARS-CoV-2 in individui asintomatici o con sintomatologia lieve o moderata che si presentino tardi alla osservazione clinica;
4. i metodi sierologici possono essere utili per più compiutamente definire il tasso di letalità dell'infezione virale rispetto al numero di pazienti contagiati da SARS-CoV-2.

Le attuali conoscenze scientifiche relative ai test sierologici per il COVID-19 sono però lacunose relativamente alla capacità di fornire le seguenti informazioni:

1. presenza di anticorpi neutralizzanti in grado di proteggere dalla infezione o malattia (in genere, un elevato titolo anticorpale correla con la presenza di anticorpi neutralizzanti rilevati al test di neutralizzazione/riduzione delle placche);
2. persistenza degli anticorpi a lungo termine.

Peraltro, premesso che nell'attuale sistema i dispositivi medici diagnostici *in vitro* (IVD) sono regolamentati a livello comunitario dalla Direttiva Europea 98/79/EC, recepita nell'ordinamento italiano con il Decreto legislativo 8 settembre 2000, n. 332 recante "*Attuazione della Direttiva 98/79/CE relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro*", e che i test in oggetto, non essendo autodiagnostici,¹ non devono essere venduti o messi a disposizione di "profani", come definiti dall'articolo 1, comma 1, lettera d) del decreto, si ritiene opportuno rappresentare quanto segue.

Secondo l'OMS, sebbene l'impiego di kit diagnostici di più semplice esecuzione sia auspicabile e rappresenti un'esigenza in situazioni di emergenza come quella attuale, gli approcci diagnostici al momento tecnicamente più vantaggiosi e attendibili per una diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2 rimangono quelli basati sul rilevamento del virus in secrezioni respiratorie attraverso metodi di RT-PCR per amplificazione di geni virali. La diagnosi molecolare per casi di infezione da SARS-CoV-2 va eseguita presso i laboratori di riferimento regionali e laboratori aggiuntivi individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome.

La stessa OMS evidenzia che, per l'utilizzo dei test sierologici nell'attività diagnostica d'infezione in atto da SARS-CoV-2, sono necessarie ulteriori evidenze sulle loro *performance* e utilità

¹ È autodiagnostico qualsiasi dispositivo predisposto dal fabbricante per poter essere usato a domicilio da persone non esperte di test diagnostici.

operativa. In particolare, i test basati sull'identificazione di anticorpi IgM e IgG specifici per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, secondo il parere espresso dal Comitato tecnico scientifico istituito presso il Dipartimento di Protezione civile, **non possono, allo stato attuale dell'evoluzione tecnologica, sostituire il test molecolare basato sull'identificazione di RNA virale dai tamponi nasofaringei**, secondo i protocolli indicati dall'OMS. Infatti, il risultato qualitativo ottenuto su un singolo campione di siero non è sufficientemente attendibile per una valutazione diagnostica, in quanto la rilevazione della presenza degli anticorpi mediante l'utilizzo di tali test non è, comunque, indicativo di un'infezione acuta in atto e, quindi, della presenza di virus nel paziente e del rischio associato a una sua diffusione nella comunità. Inoltre, per ragioni di possibile cross-reattività con differenti patogeni affini, quali altri coronavirus umani, il rilevamento degli anticorpi potrebbe non essere specifico della infezione da SARS-CoV-2.

Infine, l'assenza di rilevamento di anticorpi (non ancora presenti nel sangue di un individuo per il ritardo che fisiologicamente connota una risposta umorale rispetto al momento dell'infezione virale) non esclude la possibilità di un'infezione in atto in fase precoce o asintomatica e il relativo rischio di contagiosità dell'individuo.

Sempre l'OMS, nella pubblicazione dell'8 aprile 2020, "*Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 Scientific Brief*" raccomanda l'uso dei nuovi test immuno-diagnostici *point-of-care* solo in ambito di ricerca. Con la successiva pubblicazione del 24 aprile 2020 "*Immunity passports*", l'OMS ha evidenziato che tali test possono generare sia falsi positivi sia falsi negativi, con gravi conseguenze che possono influenzare le misure di prevenzione e controllo delle infezioni.

Ciò premesso, a normativa europea vigente non possono fornirsi indicazioni cogenti circa i requisiti minimi dei test diagnostici, tenuto conto che la medesima non vincola i produttori che intendono immettere sul mercato un test non classificato come autodiagnostico ad una validazione rilasciata da organismi notificati, essendo sufficiente l'apposizione della marcatura CE sotto la responsabilità del fabbricante.

Appare, tuttavia, opportuno svolgere alcune considerazioni a supporto delle scelte delle Autorità sanitarie sull'utilizzo dei test sierologici, in base alle attuali conoscenze disponibili, ed alle indicazioni fornite dal menzionato Comitato tecnico scientifico, in occasione dell'indizione della procedura ad evidenza pubblica per l'effettuazione di 150.000 test sierologici (bando indetto il 17 aprile 2020 dal Commissario straordinario per l'attuazione e il coordinamento delle misure occorrenti per il contenimento e il contrasto dell'emergenza epidemiologica COVID – 19).

Al riguardo, in merito all'affidabilità dei test sierologici si fa presente che la qualità e l'affidabilità di un test dipendono in particolare dalle due caratteristiche di specificità e sensibilità, e pertanto, sebbene non sussistano in relazione ad esse obblighi di legge, è **fortemente raccomandato** l'utilizzo di test del tipo CLIA e/o ELISA che abbiano una specificità non inferiore al 95% e una sensibilità non inferiore al 90%, al fine di ridurre il numero di risultati falsi positivi e falsi negativi. Al di sotto di tali soglie, l'affidabilità del risultato ottenuto non è adeguata alle finalità per cui i test vengono eseguiti

Per quanto riguarda, invece, i test rapidi (test eseguiti su sangue capillare), essendo di natura puramente qualitativa, possono solo indicare la presenza o assenza di anticorpi. Si fa presente che, al meglio delle conoscenze oggi disponibili, non vi sono al momento evidenze prodotte da organismi terzi in relazione alla loro qualità.

Da ultimo, si segnala che l'ECDC nelle varie pubblicazioni riporta che un test anticorpale positivo indica se la persona è stata infettata da SARS-CoV-2 (se IgM positivi: infezione recente; se IgM negativi e IgG positivi: infezione passata), ma non indica necessariamente se gli anticorpi sono neutralizzanti, se una persona è protetta e per quanto tempo, e se la persona è guarita. Si ritiene, pertanto, opportuno, in tali casi, l'esecuzione del test molecolare.

Un test anticorpale negativo può avere vari significati: una persona non è stata infettata da SARA-CoV-2, oppure è stata infettata molto recentemente (meno di 8-10 giorni prima) e non ha ancora sviluppato la risposta anticorpale al virus, oppure è stata infettata ma il titolo di anticorpi che ha sviluppato è, al momento dell'esecuzione del test, al di sotto del livello di rilevazione del test. **Tali valutazioni confermano che i test anticorpali non possono essere considerati come strumenti diagnostici sostitutivi del test molecolare.**

Le indicazioni dell'ECDC sono coerenti con lo stato dell'arte delle conoscenze disponibili, e sono, pertanto, suscettibili di aggiornamento in base all'evoluzione delle conoscenze e degli avanzamenti tecnologici. Sarà, pertanto, fondamentale mantenere un costante scambio di informazioni su nuove evidenze che emergeranno dall'effettuazione di test da parte delle Regioni e delle Province Autonome in indirizzo.

Si invita a voler dare la massima diffusione alla presente nota circolare ai servizi e ai soggetti interessati.

Il Direttore Generale
dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico
* (dott. Achille Iachino)

Il Direttore Generale
della Prevenzione Sanitaria
* (dott. Giovanni Rezza)

**“firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell’art. 3, comma 2, del d. Lgs. N. 39/1993”*

Il Direttore dell'Ufficio 05
Dott. Francesco Maraglino

Referenti/Responsabili del procedimento
Dott.ssa Anna Caraglia
Dott.ssa Michela Guiducci
Dott.ssa Patrizia Parodi