



Istituto Superiore di Sanità

Rapporto ISS COVID-19 • n. 46/2020

Dispositivi diagnostici *in vitro* per COVID-19. Parte 2: evoluzione del mercato e informazioni per gli stakeholder

Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19
Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19

Versione del 23 maggio 2020

Dispositivi diagnostici *in vitro* per COVID-19. Parte 2: evoluzione del mercato e informazioni per gli stakeholder

Versione del 23 maggio. 2020

Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19

Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19

Roberto Bruni, Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Luigi Bertinato, Segreteria Scientifica Presidenza, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Angela Candido, Organismo Notificato (ON0373), Istituto Superiore di Sanità, Roma

Concetta Castillett, Laboratorio di Virologia e Laboratori di Biosicurezza, Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, IRCCS, Roma

Maria Rita Castrucci, Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Anna Rita Ciccaglione, Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Stefano Dettori, Organismo Notificato (ON0373), Istituto Superiore di Sanità, Roma

Roberta Marcoaldi, Organismo Notificato (ON0373), Istituto Superiore di Sanità, Roma

Elena Percivalle, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Giulio Pisani, Centro Nazionale Controllo e Valutazione Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Istituto Superiore di Sanità

Dispositivi diagnostici *in vitro* per COVID-19. Parte 2: evoluzione del mercato e informazioni per gli stakeholder. Versione del 23 maggio 2020.

Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19
2020, 9 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 46/2020

La Commissione Europea ha pubblicato in data 15 aprile 2020 le linee guida sui test diagnostici *in vitro* (IVD) per COVID-19. In un primo Rapporto ISS COVID-19 (n. 28/2020) sono stati già affrontati i contenuti relativi agli aspetti normativi che regolano l'uso e la commercializzazione degli IVD nei paesi dell'Unione Europea e le diverse tipologie di IVD che possono essere rinvenute sul mercato. Il presente rapporto illustra ulteriori argomenti presenti nelle linee guida. Viene in particolare descritta l'evoluzione del mercato degli IVD specifici per COVID-19 e vengono fornite informazioni per gli *stakeholders* (utilizzatori, distributori e fabbricanti) in merito al corretto utilizzo degli IVD in relazione alla destinazione d'uso ed alle prestazioni indicate dal fabbricante.

Istituto Superiore di Sanità

COVID-19 *in vitro* diagnostic devices. Part 2: market development and information to stakeholders. Version of May 23, 2020.

ISS Working group Diagnostic Tests COVID-19 and ISS Working group Medical Devices COVID-19
2020, 9 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 46/2020 (in Italian)

On April 15, 2020 the European Commission published the guidelines on COVID-19 *in vitro* diagnostic devices (IVD). A first report (Rapporto ISS COVID-19 n. 28/2020) described the regulatory context governing the use and marketing of IVDs in European Union countries and the different types of tests on the market. The present report illustrates further issues addressed by the above guidelines. In particular, the report describes the market development of the IVDs for COVID-19 and provides information to stakeholders (users, distributors, manufacturers) about the proper use of IVDs according to the intended purpose and performance specified by the manufacturer.

Per informazioni su questo documento scrivere a: roberto.bruni@iss.it

Citare questo documento come segue:

Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 2: evoluzione del mercato e informazioni per gli stakeholder. Versione del 23 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 46/2020)

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica (Sandra Salinetti e Paola De Castro)

© Istituto Superiore di Sanità 2020
viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



Indice

Introduzione	1
Mercato degli IVD per COVID-19 nell'Unione Europea	2
Direttiva 98/79/CE: informazioni per gli stakeholder	5
Destinazione d'uso prevista dal fabbricante	5
Prestazioni indicate dal fabbricante	5
Bibliografia	9

Introduzione

I dispositivi diagnostici *in vitro* (*In Vitro Diagnostic Device*, IVD) rappresentano uno strumento essenziale per la gestione dell'epidemia di COVID-19. La Commissione Europea ha pubblicato in data 15 aprile 2020 le linee guida sui test diagnostici *in vitro* per COVID-19 e sulle loro prestazioni (1).

I contenuti di tali linee guida relativi al contesto legislativo ed alla tipologia di dispositivi circolanti sul mercato sono già stati specificamente trattati nel precedente **Rapporto ISS COVID-19 n. 28/2020 “Dispositivi diagnostici *in vitro* per COVID-19. Parte 1: normativa e tipologie”**.

Nel presente rapporto vengono affrontati i restanti contenuti relativi all'**evoluzione del mercato** degli IVD per COVID-19 nonché **informazioni per gli stakeholder** (utilizzatori, distributori e fabbricanti) **riguardanti il corretto utilizzo dei dispositivi in relazione con la destinazione d'uso e con le prestazioni** indicate dal fabbricante.

Mercato degli IVD per COVID-19 nell'Unione Europea

Dall'inizio dell'epidemia i dispositivi presenti sul mercato dell'Unione Europea sono in continuo aumento. In base ad un'indagine effettuata all'inizio di aprile, i dispositivi diagnostici per COVID-19 marcati CE ai sensi della Direttiva 98/79/CE sono risultati **almeno 78 per i saggi NAT**, almeno 13 per i test rapidi per l'antigene ed almeno 101 per i test sugli anticorpi, la maggioranza di questi ultimi della tipologia test rapidi (1). Tali dati verosimilmente rappresentano **una sottostima dei test realmente in circolazione in Europa**, questo dipende dalle differenti modalità adottate dai singoli paesi dell'Unione Europea in merito al tracciamento dei test registrati nel territorio nazionale.

La Commissione Europea ha redatto il documento "Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria - Working document of Commission services" (16/04/2020; ultimo aggiornamento: 17/04/2020), consultabile al link: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40805>, che riporta sia la situazione del mercato europea che considerazioni in merito alle performance dei dispositivi, del quale se ne raccomanda la consultazione (2).

Per quanto riguarda l'Italia, una stima minima degli IVD per COVID-19 commercializzati è stata effettuata monitorando quelli registrati nella banca dati "Elenco dei dispositivi medici" del Ministero della Salute (3). Ciò è stato possibile in quanto i fabbricanti e i mandatarî stabiliti in Italia che immettono in commercio dispositivi medico-diagnostici *in vitro* a proprio nome hanno l'obbligo di comunicazione al Ministero della salute (4). Inoltre i Fabbricanti/Mandatari che non risiedono in Italia possono su base volontaria registrare i propri dispositivi nella Banca dati del Ministero della salute. Questi dati rappresentano in realtà una sottostima degli IVD in commercio, in quanto fabbricanti e mandatarî situati in altri paesi europei non hanno obbligo di registrazione in Italia. Tali dati tuttavia restituiscono un quadro dell'evoluzione del mercato nazionale di questi dispositivi (Figura 1).

I primi IVD per COVID-19 registrati in Italia sono stati i test per RNA virale e test sierologici rapidi (Figura 1 A e C), a partire dalla seconda metà di febbraio, mentre i primi test sierologici di laboratorio (ELISA, CLIA, CMIA) sono stati registrati solo a partire dalla metà di marzo (Figura 1 B). Nel giro di due mesi le registrazioni hanno raggiunto valori considerevoli per i test per RNA virale (n. 83) e, soprattutto, per i test sierologici rapidi (n.157 all'ultimo aggiornamento del 23 maggio), mentre la crescita delle registrazioni dei test sierologici di laboratorio (che comprendono test per le IgM, o le IgG, o le IgA, o per anticorpi totali) è stata più contenuta.

A partire dall'emergenza pandemica, in un ristretto periodo di tempo, vi è stato un incremento improvviso di richiesta a livello mondiale di reagenti, soprattutto per le metodiche molecolari, che ha messo a dura prova le capacità produttive dei fabbricanti, la filiera della distribuzione e l'organizzazione logistica per la messa a disposizione di tali dispositivi. Di conseguenza, i laboratori si sono trovati di fronte a difficoltà nell'approvvigionamento dei dispositivi necessari durante la pandemia COVID-19. A livello Europeo la disponibilità dei dispositivi può variare ampiamente tra i differenti Stati Membri: ciò è dovuto al fatto che il fabbricante può destinare la propria produzione contemporaneamente a mercati UE od extra UE oppure perché possono non esserci distributori che vendono questi dispositivi in tutti gli Stati Membri.

Nel contesto della situazione emergenziale di necessità relativa alla reperibilità dei dispositivi, si è inserita la problematica delle frodi: **un certo numero di dispositivi contraffatti**, immessi sul mercato illegalmente, è stato identificato dalle Autorità nazionali competenti, che hanno riscontrato la presenza in alcuni casi di false prove di registrazione e certificati falsificati. Gli Stati Membri hanno preso provvedimenti per rimuovere tali dispositivi dal mercato. In questo contesto è quindi raccomandabile che gli importatori, i distributori ed i laboratori, pongano particolare attenzione alle offerte che vengono loro proposte, verificando per quanto possibile la loro provenienza e la regolarità della marcatura CE e collaborino con le Autorità Competenti nell'identificare il commercio dei dispositivi contraffatti.

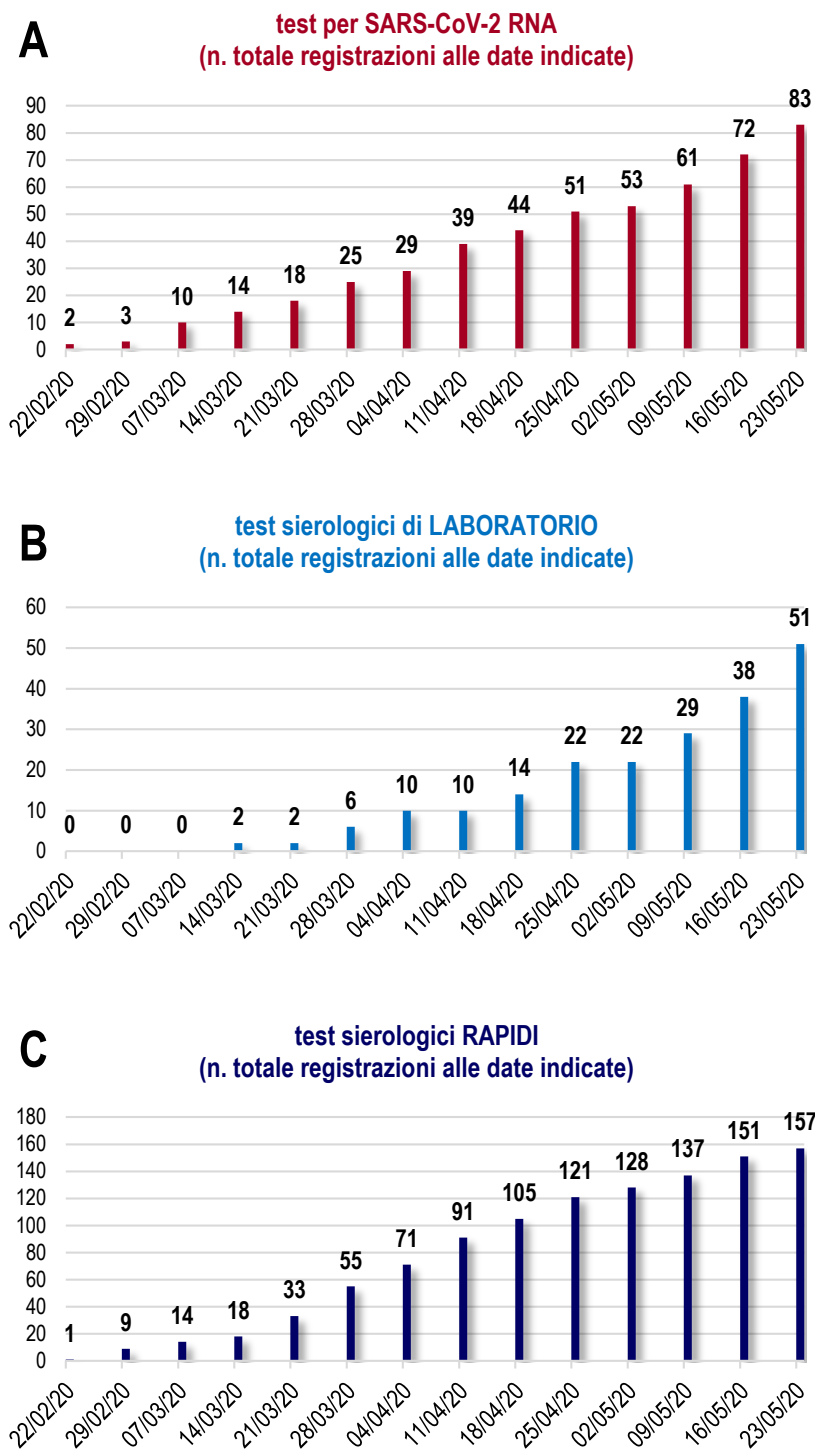


Figura 1. Numero di registrazioni di IVD per COVID-19 risultanti nella banca dati “Elenco dispositivi medici” del Ministero della Salute alle date indicate per tre diverse tipologie di test
Nota: Il numero totale di registrazioni non corrisponde esattamente al numero di test, in quanto alcune registrazioni riguardano aggiornamenti o nuovi formati di test già in precedenza registrati.

Particolare attenzione va posta nella scelta di dispositivi idonei alle esigenze diagnostiche, che presentino delle prestazioni adeguate relativamente all'uso a cui devono essere destinati ed una conformità documentata in modo più esteso possibile.

Le informazioni che vengono rese disponibili dal fabbricante, consistono essenzialmente in:

- istruzioni per l'uso accluse al dispositivo fornite all'utilizzatore;
- immagini relative al confezionamento del dispositivo;
- materiale pubblicitario;
- eventuali report riassuntivi in merito agli studi di validazione condotti;
- dichiarazione CE di conformità alla direttiva 98/79/CE;
- eventuali certificazioni volontarie rilasciate da enti privati accreditati;
- eventuali prove di registrazione del dispositivo alle autorità competenti degli Stati Membri.

È importante prima di procedere alla scelta di un dispositivo diagnostico avere a disposizione tutte le possibili informazioni per ponderare l'affidabilità, la disponibilità e la trasparenza del fabbricante e/o del distributore; è opportuno valutare attentamente la esaustività delle informazioni presenti nelle Istruzioni per l'uso del dispositivo (che per il nostro mercato devono essere tra l'altro redatte in lingua Italiana), oltre che la serietà delle dichiarazioni rese con la pubblicità del dispositivo.

In merito ai messaggi pubblicitari, la normativa italiana prevede inoltre che il fabbricante od il responsabile dell'immissione in commercio di un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* chieda il rilascio dell'autorizzazione ad effettuare una pubblicità sanitaria presentando una domanda al Ministero della Salute. L'autorizzazione deve essere richiesta anche per quanto riguarda la pubblicità diffusa via web (5).

È inoltre opportuno **richiedere l'evidenza che il dispositivo oltre ad essere corredato di una dichiarazione CE di conformità sottoscritta dal legale rappresentante del fabbricante, sia stato registrato presso l'Autorità Competente di uno stato membro dell'Unione Europea.**

In merito ai dispositivi IVD registrati in Italia, è possibile consultare la banca dati del Ministero della Salute "Elenco dei dispositivi medici" (3). Tuttavia se il dispositivo è registrato presso un'altra Autorità Competente dell'UE potrebbe non essere presente nel data-base Italiano, sebbene ugualmente commercializzabile in Italia.

Relativamente ai diagnostici *in vitro* per COVID-19, al sito web <https://www.finddx.org/covid-19/> si possono ottenere informazioni utili per avere una panoramica generale dei kit commerciali circolanti a livello mondiale, anche se tali dati non sono ufficiali.

Direttiva 98/79/CE: informazioni per gli stakeholder

Destinazione d'uso prevista dal fabbricante

La Direttiva 98/79/CE stabilisce che i dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo tale da essere idonei alla destinazione d'uso specificata dal Fabbricante, tenendo conto dello stato dell'arte generalmente riconosciuto.

La destinazione d'uso deve essere specificata nelle istruzioni per l'uso e/o sull'etichetta, a meno che non sia ovvio per l'utente (7). Ciò dovrebbe essere **completo e preciso, compresi l'utente previsto e gli aspetti clinici come la popolazione target**. Bisogna verificare che i test siano coerenti con la destinazione d'uso prevista: ad esempio diagnosi o screening; deve essere tenuto conto della popolazione target specifica sulla quale il saggio deve essere eseguito (es. operatori sanitari, popolazione generale, ecc.), la fase della malattia per cui sono destinati (es. soggetti asintomatici/sani, casi confermati, dimissione dopo ricoveri ospedalieri, ecc.) e la decisione clinica da prendere sulla base dei risultati del test.

Una particolare attenzione nella scelta deve essere inoltre posta in merito ai campioni di controllo inseriti nel kit dal fabbricante: questi dovrebbero essere in grado di rilevare qualsiasi problema che possa intercorrere durante la prova analitica: ad esempio per i saggi NAT (*Nucleic Acid Test*) è preferibile che siano inseriti dei controlli interni (all'interno di ciascun campione) per verificare che non vi sia inibizione durante la reazione. Tali controlli dovrebbero simulare il più possibile il campione da analizzare per verificare ognuna delle fasi che portano al risultato: ad esempio un controllo di "Armored RNA" (ovvero RNA stabilizzato rivestito da proteine), che permette il controllo delle fasi di estrazione, retrotrascrizione e amplificazione, è preferibile sia ad un "RNA nudo" (che non permette il controllo della rimozione delle proteine durante l'estrazione), sia ad un "cDNA" (che non permette di controllare le fasi di estrazione e retrotrascrizione).

Prestazioni indicate dal fabbricante

Un aspetto da non trascurare è che le prestazioni del dispositivo devono essere adeguate alla tipologia di test: ad esempio per la sensibilità e la specificità sono richiesti valori più elevati per la diagnosi rispetto allo screening. La popolazione target a cui si applica il test è anch'essa fondamentale: le prove per la validazione eseguite dal Fabbricante dovrebbero dimostrare l'efficacia del dispositivo sulla determinata popolazione che si intende saggiare. Infatti uno stesso dispositivo, con una determinata sensibilità analitica, se applicato a gruppi di pazienti con caratteristiche differenti (es. all'esordio dei sintomi piuttosto che in pazienti che hanno sviluppato la malattia) potrebbe fornire risultati diversi in termini di sensibilità diagnostica-clinica a causa, ad esempio, di una differente concentrazione nel campione analizzato dell'analita che il dispositivo identifica.

La Direttiva 98/79/CE prevede che i test debbano raggiungere le prestazioni pertinenti, in particolare in termini di: **sensibilità analitica, sensibilità diagnostica, specificità analitica, specificità diagnostica, accuratezza, ripetibilità, riproducibilità, compreso il controllo di interferenze rilevanti note e limiti di rilevazione, dichiarati dal fabbricante** (6). I fabbricanti sono tenuti a riassumere gli studi delle prestazioni effettuati ed in base ai risultati di tali studi determinare la destinazione d'uso specifica del dispositivo. Sono inoltre obbligati ad identificare la popolazione target.

Le istruzioni per l'uso devono includere i livelli di prestazione per i parametri di cui sopra (8). Nelle istruzioni per l'uso devono essere inoltre chiaramente specificate le tipologie di campioni utilizzabili con il test ed essere definite le performance per ciascuna tipologia di campione applicato, dato che queste

possono differire tra loro. Ad esempio, per un test sugli anticorpi, se nel foglietto illustrativo è specificato che il test può essere utilizzato su campioni di sangue, siero e plasma, deve essere fornita la prova che il test funziona come previsto su tutte le diverse tipologie di campione. Nel caso dei saggi basati su metodica NAT il test deve essere validato per ogni metodo di estrazione dichiarato applicabile per il dispositivo e per ogni strumento amplificatore dichiarato utilizzabile nelle istruzioni per l'uso in combinazione con il kit. Sarebbe opportuno inoltre inserire, tra le avvertenze, che le *performance* dichiarate non sono garantite nel caso di utilizzo di campioni, metodiche di estrazione e strumentazione per il rilevamento differenti da quelle indicate dal fabbricante.

In merito alle *performance* il fabbricante dovrebbe progettare il dispositivo tenendo conto che possono esserci compromessi tra i parametri, ad esempio tra la sensibilità del test (rilevamento del numero massimo di individui positivi) e la sua specificità (capacità di distinguere tra veri e falsi positivi) a seconda dell'uso a cui il dispositivo è destinato. Un test molto sensibile nel rilevare il bersaglio di interesse ha maggiori probabilità di rilevare anche bersagli correlati ma distinti che non sono di interesse, vale a dire che può essere meno specifico.

Il Fabbricante è tenuto a predisporre una documentazione tecnica dettagliata, relativa alla dimostrazione della conformità del dispositivo alla direttiva, che deve essere conservata dal Fabbricante e dal suo eventuale mandatario e tenuta a disposizione delle Autorità Competenti. La documentazione tecnica del dispositivo deve contenere adeguati dati di valutazione delle prestazioni che dimostrino le prestazioni dichiarate dal produttore e devono essere supportate da un sistema di misurazione di riferimento (se disponibile), con informazioni sui metodi di riferimento, i materiali di riferimento, i valori di riferimento noti, l'accuratezza e le unità di misura utilizzate.

I dati dovrebbero provenire da studi in un ambiente clinico o di altro tipo o risultanti da riferimenti pertinenti (9). Le informazioni sulle prestazioni dovrebbero essere complete per consentire una valutazione della sua qualità. Ad esempio, i fabbricanti dovrebbero identificare chiaramente i metodi di confronto, il numero di soggetti che hanno preso parte allo studio delle prestazioni, il modo in cui tali soggetti sono stati qualificati come positivi o negativi.

Il fabbricante deve dimostrare che il dispositivo sia stato fabbricato tenendo conto dello "stato dell'arte" in termini dei parametri di prestazione elencati sopra; questo non significa che il dispositivo deve essere il migliore della sua categoria. Tuttavia, il dispositivo non dovrebbe essere inferiore al livello che può essere ragionevolmente raggiunto, od è raggiunto dalla maggior parte dei dispositivi* (10).

Un aspetto particolare che merita un approfondimento riguarda le prestazioni dei dispositivi in merito ai parametri di sensibilità e di specificità, parametri notoriamente antitetici tra loro. Possono esserci svantaggi sia da un'insufficiente sensibilità diagnostica (che porterebbe a non rilevare una parte delle persone infette) sia da un'insufficiente specificità diagnostica (che potrebbe fornire dei risultati falsi positivi aspecifici). Tale dato deve essere preso in considerazione **insieme allo stadio della pandemia** in relazione alla prevalenza, in una particolare popolazione. In questo contesto è utile considerare che in situazioni epidemiologiche differenti le caratteristiche di sensibilità e di specificità di un determinato test possono restituire dei valori differenti in termini di «valore predittivo», ovvero la probabilità che una persona risultata positiva a un test condotto con un dispositivo presenti una determinata malattia oggetto di indagine o che una persona

* Come riferimento, si veda la "Commission Decision 2008/932/EC of 2 December 2008, C(2008)7378, OJ L 333, 11.12.2008 p. 5" su uno specifico test per HIV del fabbricante M.B.S. Nel caso esaminato, i dati combinati di vari istituti nazionali mostravano un quadro complessivo secondo il quale tutti i test per HIV potevano essere raggruppati in tre fasce, grossolanamente corrispondenti a tre generazioni di test. In quel caso, il test per HIV in questione è stato ritenuto non adeguato allo "stato dell'arte" poiché cadeva nella fascia più bassa.

risultata negativa a tale test non presenti una determinata malattia. È quindi importante considerare il valore predittivo positivo (*Positive Predictive Value*, PPV) ed il valore predittivo negativo (NPV) di un test*.

Nella tabella che segue, tratta dal documento [Rapid diagnostic tests for COVID-19](#) (11), viene mostrato con un esempio numerico come la capacità di identificare correttamente i positivi (colonna PPV) sia correlata sia alla sensibilità e specificità del test, sia alla prevalenza del marcatore nella popolazione target, esemplificata da quattro coorti di 1.000 individui con quattro diversi valori di prevalenza: 2%, 5%, 10% e 30%.

Cohort	Pre-test probability (prevalence)	Sensitivity	Specificity	Cases	Non-cases	True positive (TP)	False negative (FN)	True negative (TN)	False positive (FP)	PPV	NPV
High performance											
1,000	2.0%	95%	98%	20	980	19	1	960	20	49.2%	100%
1,000	5.0%	95%	98%	50	950	48	2	931	19	71.4%	100%
1,000	10.0%	95%	98%	100	900	95	5	882	18	84.1%	99%
1,000	30.0%	95%	98%	300	700	285	15	686	14	95%	98%
Mid performance											
1,000	2.0%	85%	90%	20	980	17	3	882	98	14.8%	100%
1,000	5.0%	85%	90%	50	950	43	8	855	95	30.9%	99%
1,000	10.0%	85%	90%	100	900	85	15	810	90	48.6%	98%
1,000	30.0%	85%	90%	300	700	255	45	630	70	78%	93%
Low performance											
1,000	2.0%	75%	85%	20	980	15	5	833	147	9.3%	99%
1,000	5.0%	75%	85%	50	950	38	13	808	143	20.8%	98%
1,000	10.0%	75%	85%	100	900	75	25	765	135	35.7%	97%
1,000	30.0%	75%	85%	300	700	225	75	595	105	68%	89%

Impiegando su una popolazione con bassa prevalenza (2%) un saggio *low performance*, con sensibilità 75% e specificità 85%, il saggio rileva $15 + 147 = 162$ positivi, dei quali però solo 15 sono veri positivi (PPV: 9,3%), **quindi sostanzialmente il test non è di alcuna utilità pratica per identificare i positivi su tale popolazione**. I risultati migliorano molto impiegando sulla stessa popolazione un saggio *high performance*, con sensibilità 95% e specificità 98%: in tal caso il test rileva un totale di $19 + 20 = 39$ positivi, dei quali 19 sono veri positivi (PPV: 49,2%). I valori riportati in tabella mostrano che al crescere dei valori di prevalenza nella popolazione aumenta la proporzione di veri positivi identificati con tutti i tipi di test, con le differenze tra i valori di PPV che si attenuano. Poiché però i valori di prevalenza in una popolazione sono spesso poco noti o del tutto ignoti, è chiaro che è sempre preferibile l'impiego di test con i valori più alti possibile di sensibilità e specificità; diventa poi indispensabile l'impiego di test con alta/altissima sensibilità e specificità se già ci si attende una bassa prevalenza.

* PPV (valore predittivo positivo): la capacità di un dispositivo di separare i risultati veri positivi da quelli falsi positivi per un determinato attributo in una determinata popolazione; NPV (valore predittivo negativo): la capacità di un dispositivo di separare i risultati veri negativi da quelli falsi negativi per un determinato attributo in una determinata popolazione

Un importante aspetto da considerare, relativamente alle validazioni condotte per determinare le prestazioni dei dispositivi per COVID-19, è la limitata disponibilità di campioni clinici relativi alle differenti categorie di pazienti, della mancanza di metodi standardizzati, di materiali di riferimento certificati, di pannelli di sieroconversione, che rendono difficile la comparazione delle *performance* tra i differenti dispositivi che rilevano lo stesso analita; bisogna anche tener conto che non è ancora disponibile una “robusta” letteratura scientifica in merito a SARS-CoV-2. Questi fattori determinano uno stato dell'arte iniziale, “pionieristico”, che si rispecchia nella qualità dei dati sulle prestazioni dichiarate dai fabbricanti.

Per i laboratori europei, il Centro comune di ricerca della Commissione ha recentemente sviluppato un materiale di controllo positivo per i test NAT (RNA stabilizzato) (12). Il materiale di controllo è disponibile a questo indirizzo <https://crm.jrc.ec.europa.eu/p/EURM-019>.

Tuttavia sarebbe opportuno sviluppare e rendere disponibile, sia per i laboratori che per i fabbricanti, una preparazione standard di riferimento internazionale di SARS-CoV-2 inattivato, che consenta la validazione e la verifica dei kit NAT a partire dalla fase di estrazione, fino al rilevamento conclusivo, oltre che consentire la validazione dei kit progettati per la ricerca dell'antigene virale.

Per quanto riguarda i kit sierologici, i pannelli di sieroconversione e i pannelli di campioni positivi a titolo noto sono esempi di ulteriori materiali necessari.

La mancanza di dati comparativi disponibili pubblicamente rende difficile confrontare le prestazioni tra i diversi dispositivi. Per generare tali dati, sono necessari programmi di valutazione esterna della qualità. Lo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (13) stanno organizzando uno schema esterno di valutazione della qualità per i test NAT.

È evidente che nel caso di COVID-19 lo stato dell'arte stia evolvendo rapidamente assieme alla letteratura scientifica che viene pubblicata: i fabbricanti dovrebbero sforzarsi di aggiornare continuamente, con il progredire delle informazioni disponibili, i dati sulle prestazioni, l'analisi dei rischi e la documentazione tecnica dei propri dispositivi, per quanto ragionevolmente possibile, integrando quando opportuno anche le “Istruzioni per l'uso” del dispositivo.

Un ulteriore aspetto che il fabbricante dovrebbe tenere in considerazione, ad esempio per i test NAT, è lo stato di aggiornamento delle banche dati relative alle sequenze di SARS-CoV-2 che il dispositivo identifica per l'amplificazione: il virus infatti può mutare e nuove sequenze nucleotidiche depositate nelle banche dati possono rivelare se queste mutazioni possano a loro volta rendere un particolare test meno efficace o addirittura inefficace. È quindi importante monitorare le mutazioni del virus, anche studiando le sequenze dei campioni che hanno dato risultati falsi negativi con il proprio dispositivo o con dispositivi che amplificano la stessa sequenza bersaglio.

È importante puntualizzare che per la diagnostica di questo virus emergente, con uno stato dell'arte in evoluzione, le reali prestazioni del dispositivo osservate possano differire rispetto a quelle determinate dallo studio iniziale delle prestazioni condotto dal fabbricante ai fini della marcatura CE, in uno stato dell'arte precedente. Al sito <https://finddx.shinyapps.io/COVID19DxDData/> è disponibile una panoramica sulle prestazioni (sensibilità e specificità) effettivamente rilevate da laboratori che, da tutto il mondo, volontariamente rendono disponibili i risultati ottenuti con i test che hanno provato.

È essenziale, quindi, che il fabbricante abbia un ruolo proattivo nell'aggiornare il dispositivo allo stato dell'arte durante la fase post-market, raccogliendo dati dal mercato, disponendo nuove convalide delle prestazioni su un numero sufficientemente ampio di soggetti della popolazione target (quando disponibili) ed utilizzando i materiali di riferimento standard che saranno resi disponibili, ai fini di confermare ed aggiornare le performance del dispositivo. Tutto ciò a garanzia dell'efficacia e sicurezza dei dispositivi e, di conseguenza, della tutela della salute pubblica.

Bibliografia

1. Europe. Guidelines on COVID-19 *in vitro* diagnostic tests and their performance (2020/C 122 I/01). *Official Journal of the European Union* C 122 I/1, 15.4.2020 [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020XC0415\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020XC0415(04)&from=EN)
2. European Commission. *Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria - Working document of Commission services*. Europe Commission; 2020. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40805>
3. Ministero della Salute. *Elenco dei dispositivi medici*. Roma: Ministero della Salute; 2020 http://www.salute.gov.it/interrogazioneDispositivi/RicercaDispositiviServlet?action=ACTION_MASCHERA
4. Italia. Attuazione della direttiva 98/79/CE relativa ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro*. Decreto legislativo 8 settembre 2000, n. 332. *Gazzetta Ufficiale* n.269 del 17 novembre 2000 – Suppl. Ordinario n.189. <https://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/00332dl.htm>
5. Ministero della Salute. *Autorizzazione ad effettuare una pubblicità sanitaria per dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro*. Roma: Ministero della Salute; 2020. http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=PUB&idSrv=A01&flag=P
6. Europa. Allegato I A (3). Direttiva 98/79/CE del 27 ottobre 1998, relativa ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro*. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 331/1, 7.12.1998 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0079&from=EN>
7. Europa. Allegato I B 8.5 Direttiva 98/79/CE del 27 ottobre 1998, relativa ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro*. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 331/1, 7.12.1998 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0079&from=EN>
8. Europa. Allegato I B 8.7 (d). Direttiva 98/79/CE del 27 ottobre 1998, relativa ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro*. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 331/1, 7.12.1998 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0079&from=EN>
9. Europa. Allegato III (3). Direttiva 98/79/CE del 27 ottobre 1998, relativa ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro*. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 331/1, 7.12.1998 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0079&from=EN>
10. Europe. Commission Decision of 2 December 2008 on the application of Article 8 of Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document number C(2008) 7378) (2008/932/EC). *Official Journal of the European Union* L 333, 11.12.2008
11. FIND. *Rapid diagnostic tests for COVID-19*. Geneva: FIND Foundation; 2020.
12. European Commission. *A new control material developed by JRC scientists to help prevent coronavirus test failures.*; Brussels: European Commission.; 2020. <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/new-control-material-developed-jrc-scientists-help-prevent-coronavirus-test-failures>
13. WHO. *Content Sheet 10-1: Overview of External Quality Assessment (EQA)* https://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/10_b_eqa_contents.pdf

Rapporti ISS COVID-19

Accessibili da <https://www.iss.it/rapporti-covid-19>

1. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19*. Versione del 7 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 1/2020)
2. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2*. Versione del 10 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 2/2020 Rev. 2)
3. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Gestione dei Rifiuti. *Indicazioni ad interim per la gestione dei rifiuti urbani in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2*. Versione del 31 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 3/2020 Rev. 2)
4. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 in strutture residenziali sociosanitarie*. Versione del 17 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 4/2020 Rev.)
5. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria indoor. *Indicazioni ad interim per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2*. Versione del 25 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 5/2020 Rev. 2).
6. Gruppo di lavoro ISS Cause di morte COVID-19. *Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2*. Versione del 23 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 6/2020).
7. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19 e Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Rifiuti COVID-19. *Raccomandazioni per la disinfezione di ambienti esterni e superfici stradali per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2*. Versione del 29 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 7/2020).
8. Osservatorio Nazionale Autismo ISS. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone nello spettro autistico nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2*. Versione del 30 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 8/2020 Rev.).
9. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente – Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim sulla gestione dei fanghi di depurazione per la prevenzione della diffusione del virus SARS-CoV-2*. Versione del 3 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 9/2020).
10. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim su acqua e servizi igienici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2*. Versione del 7 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 10/2020).
11. Gruppo di Lavoro ISS Diagnostica e sorveglianza microbiologica COVID-19: aspetti di analisi molecolare e sierologica *Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/rino-faringeo per la diagnosi di COVID-19*. Versione del 17 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 11/2020).
12. Gabbrielli F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M. *Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19*. Versione del 13 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020).
13. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per raccolta, trasporto e conservazione di campioni biologici COVID-19*. Versione del 15 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 13/2020).

14. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 14 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 14/2020).
15. Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Indicazioni relative ai rischi di acquisto online di farmaci per la prevenzione e terapia dell'infezione COVID-19 e alla diffusione sui social network di informazioni false sulle terapie. Versione del 16 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 15/2020).
16. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Animali da compagnia e SARS-CoV-2: cosa occorre sapere, come occorre comportarsi. Versione del 19 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 16/2020).
17. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sull'igiene degli alimenti durante l'epidemia da virus SARS-CoV-2. Versione del 19 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 17/2020).
18. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per la raccolta e analisi dei dati disaggregati per sesso relativi a incidenza, manifestazioni, risposta alle terapie e outcome dei pazienti COVID-19. Versione del 26 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 18/2020).
19. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sui disinfettanti nell'attuale emergenza COVID-19: presidi medico-chirurgici e biocidi. Versione del 25 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 19/2020).
20. Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la sanificazione degli ambienti interni nel contesto sanitario e assistenziale per prevenire la trasmissione di SARS-CoV 2. Versione del 14 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 20/2020 Rev.).
21. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Guida per la prevenzione della contaminazione da Legionella negli impianti idrici di strutture turistico recettive e altri edifici ad uso civile e industriale, non utilizzati durante la pandemia COVID-19. Versione del 3 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 21/2020).
22. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni ad interim per un appropriato supporto degli operatori sanitari e sociosanitari durante lo scenario emergenziale SARS-COV-2. Versione del 28 maggio.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 22/2020 Rev.)
23. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni di un programma di intervento dei Dipartimenti di Salute Mentale per la gestione dell'impatto dell'epidemia COVID-19 sulla salute mentale. Versione del 6 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 23/2020).
24. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per una appropriata gestione dell'iposurrenalismo in età pediatrica nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione del 10 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 24/2020)
25. Gruppo di Lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza COVID-19: superfici, ambienti interni e abbigliamento. Versione del 15 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 25/2020)
26. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente e Rifiuti. *Indicazioni ad interim sulla gestione e smaltimento di mascherine e guanti monouso provenienti da utilizzo domestico e non domestico. Versione del 18 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 26/2020)
27. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Nardone M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Indicazioni per la prevenzione del rischio Legionella nei riuniti odontoiatrici durante la pandemia da COVID-19. Versione del 17 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 27/2020).
28. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 1: normativa e tipologie. Versione del 18 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 28/2020)

29. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione 21 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 29/2020)
30. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni sull'intervento telefonico di primo livello per l'informazione personalizzata e l'attivazione dell'empowerment della popolazione nell'emergenza COVID-19. Versione del 14 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 30/2020)
31. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per il supporto psicologico telefonico di secondo livello in ambito sanitario nello scenario emergenziale COVID-19. Versione del 26 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 31/2020)
32. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sul contenimento del contagio da SARS-CoV-2 e sull'igiene degli alimenti nell'ambito della ristorazione e somministrazione di alimenti. Versione del 27 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 32/2020).
33. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sugli impianti di ventilazione/climatizzazione in strutture comunitarie non sanitarie e in ambienti domestici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 33/2020).
34. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Sorveglianza territoriale e tutela della salute pubblica: alcuni aspetti etico-giuridici. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 34/2020)
35. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Il Medico di Medicina Generale e la pandemia di COVID-19: alcuni aspetti di etica e di organizzazione. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 35/2020)
36. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sulle attività di balneazione, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 36/2020).
37. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni per le piscine, di cui all'Accordo 16/1/2003 tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 37/2020).
38. Silano M, Bertinato L, Boirivant M, Pocchiari M, Taruscio D, Corazza GR, Troncone R *Indicazioni ad interim per un'adeguata gestione delle persone affette da celiachia nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 38/2020).
39. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19 *Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2. Versione del 30 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 39/2020).
40. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Comunicazione in emergenza nei reparti COVID-19. Aspetti di etica. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 40/2020).
41. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni per prendersi cura delle difficoltà e dei bisogni dei familiari di pazienti ricoverati in reparti ospedalieri COVID-19. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 41/2020).
42. Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Protezione dei dati personali nell'emergenza COVID-19. Versione del 28 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 42/2020).
43. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno della salute mentale nei minori di età durante la pandemia COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 43/2020)

44. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni di un programma di intervento per la gestione dell'ansia e della depressione perinatale nell'emergenza e post emergenza COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 44/2020)
45. Giusti A, Zambri F, Marchetti F, Sampaolo L, Taruscio D, Salerno P, Chiantera A, Colacurci N, Davanzo R, Mosca F, Petrini F, Ramenghi L, Vicario M, Villani A, Viora E, Zanetto F, Donati S. *Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Versione 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Suprire di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020)
46. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 2: evoluzione del mercato e informazioni per gli stakeholder. Versione del 23 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 46/2020)