

Protocollo metodologico per un'indagine di
siero-prevalenza sul SARS-CoV-2 condotta dal
Ministero della salute e dall'ISTAT

Decreto Legge 10 maggio 2020 n.30

Sommario

.....	2
Introduzione	3
Obiettivi dello studio	4
Obiettivo principale	4
Obiettivi secondari	5
Metodi	5
Disegno dello studio	5
Selezione del campione.....	5
Campione anticipatorio.....	6
Prevenzione errori non campionari.....	6
Coinvolgimento dei soggetti del campione.....	6
Raccolta e utilizzo dei dati.....	7
Piattaforma informatica	7
Test sierologico.....	10
Raccolta e utilizzo campioni.....	11
Conservazione dei campioni	13
Criticità dell'indagine	13
Comunicazione ai cittadini	14
Informativa e consenso all'indagine	14
Rischi e benefici per i soggetti	15
Riservatezza	16
Prevenzione dell'infezione da virus COVID-19 nel personale addetto alle indagini	16
Bibliografia	20

Introduzione

La Sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (COVID-19) è un'infezione virale causata dal virus SARS-CoV-2. Si manifesta prevalentemente come una malattia del tratto respiratorio con forme che possono essere lievi, fino a causare polmonite e sindrome respiratoria acuta grave. I Coronavirus sono una vasta famiglia di virus a RNA noti per causare malattie che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la Sindrome respiratoria mediorientale (MERS) e la Sindrome respiratoria acuta grave (SARS). Il nome viene dall'aspetto simile ad una corona, che i virus mostrano al microscopio elettronico. I Coronavirus sono stati identificati a metà degli anni '60 e sono noti per infettare l'uomo ed alcuni animali (inclusi uccelli e mammiferi). Le cellule bersaglio primarie sono quelle epiteliali del tratto respiratorio e gastrointestinale. Un nuovo Coronavirus (nCoV) è un nuovo ceppo di coronavirus che non è stato precedentemente mai identificato nell'uomo. In particolare, quello denominato SARS-CoV-2, (in precedenza denominato 2019-nCoV), non è mai stato identificato prima di essere segnalato a Wuhan, Cina, a dicembre 2019.

Ad oggi, la sorveglianza epidemiologica si è concentrata principalmente su pazienti che fanno ricorso al sistema sanitario nazionale perché sintomatici, sospetti o contatti ad alto rischio di casi confermati in gruppi di popolazione specifici (es. operatori sanitari). Rimane di difficile valutazione la frazione di infezioni paucisintomatiche o asintomatiche che non richiedono assistenza medica e che le osservazioni preliminari, disponibili dai focolai iniziali in Cina, quantificherebbero in circa l'85% del totale dei contagiati. I tassi di letalità e altri parametri epidemiologici potranno essere più compiutamente stimati una volta che l'intero spettro della malattia sarà incluso nel denominatore. Inoltre, il ruolo delle infezioni asintomatiche o subcliniche nella trasmissione da persona a persona di SARS-CoV-2 non è ancora ben compreso e non è ancora chiaro quale sia il contributo dei soggetti asintomatici nella trasmissione del virus ad altri individui e quando ciò possa avvenire nel decorso subclinico della malattia.

L'utilizzo di test sierologici permette di valutare se le persone sono state precedentemente infettate da SARS-CoV-2. Tale valutazione è fondamentale in quanto i metodi molecolari ora in uso, come la reazione a catena della polimerasi (PCR), identificano la presenza di RNA virale, che indica la presenza di virus in fase replicativa o come residuo di replicazione recente. Non tutti coloro che hanno avuto la malattia sono stati testati, perché asintomatici o paucisintomatici (1,2). Pertanto, si presume che esista una proporzione della popolazione che probabilmente è stata infettata da SARS-CoV-2, e attualmente possiede una risposta anticorpale. Poiché è fondamentale la comprensione della prevalenza della malattia e la prevalenza della risposta anticorpale, sono necessari estesi test anticorpali/sierologici per determinare la vera prevalenza di SARS-CoV-2.

Un certo grado di immunità a COVID-19 dopo il recupero è assunto dalla maggior parte degli esperti, con risposte anticorpali a SARS-CoV-2 anche nel 100% di soggetti risultati positivi agli anticorpi IgG entro 19 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Va determinato se esiste un livello anticorpale specifico correlato con l'immunità e questo richiederà ulteriori ricerche. Anche se il titolo fosse protettivo e la risposta anticorpale è indotta con successo dall'infezione, non è chiaro per quanto tempo duri tale risposta. Per la SARS nel 2003, gli anticorpi sono stati mantenuti nei pazienti guariti per un massimo di 2 anni, ma poiché il virus è scomparso a metà del 2004, la protezione dalla reinfezione non è mai stata dimostrata.

Da sottolineare che la sola presenza di anticorpi non si traduce necessariamente in immunità, poiché non tutti gli anticorpi sono in grado di neutralizzare il virus. L'immunità protettiva è una risposta immunitaria in grado di eliminare l'infezione da SARS-CoV-2. I test sierologici possono fornire una lettura qualitativa (sì/no) o quantitativa (titoli) di anticorpi verso una parte specifica del virus. Tuttavia, la capacità degli anticorpi di prevenire la replicazione virale e la chiara infezione è determinata attraverso saggi di neutralizzazione. Ad oggi, sembra che gli anticorpi realmente neutralizzanti siano quelli specifici per parti della proteina *spike* (S) e della proteina *nucleocapsid* (N) di SARS-CoV-2. Il presente studio affronterà anche la dinamica longitudinale degli anticorpi in Italia in pazienti con COVID-19. È fondamentale dimostrare per quanto tempo gli anticorpi persistono dopo l'infezione, sia nei casi lievi che gravi di COVID-19. Al momento non è chiaro per quanto tempo rimangano anticorpi contro SARS-CoV-2 nel siero, anche se studi preliminari suggeriscono che potrebbe durare 49 giorni o più.

È da sottolineare che uno dei limiti più importanti per l'estensione alla intera popolazione di test sierologici è rappresentato dai valori di sensibilità (SE) e specificità (SP) del test (attributi del test diagnostico che devono essere valutati in ampi studi preliminari ben progettati). Per stimare la prevalenza nella popolazione in studio esistono dei metodi di aggiustamento che tengono conto del fatto che il test diagnostico è imperfetto, che sono in grado di correggere la distorsione e per calcolare gli intervalli di confidenza per la prevalenza quando la sensibilità e la specificità del test sono note (7). È

stato suggerito anche un metodo bayesiano per costruire un range di valori di credibilità della prevalenza quando la sensibilità e la specificità sono sconosciute (8).

Tuttavia, se per stimare la prevalenza nella popolazione bastano i valori di sensibilità e specificità, diverso e più delicato è il ragionamento per quanto riguarda l'individuo coinvolto nell'indagine, l'informazione che gli viene fornita, e il programma di follow-up che ne consegue. In effetti, l'interrogativo per ogni soggetto coinvolto in uno studio di popolazione sarà "Essendo risultato positivo, quanto è probabile che abbia veramente acquisito gli anticorpi?"; per rispondere a tale domanda occorre stimare il valore predittivo positivo (VPP), pari alla quota di positivi al test correttamente identificati ($VP/(VP+FP)$). Sarà vero anche l'interrogativo "Essendo risultato negativo, quanto è probabile che veramente non abbia acquisito gli anticorpi?" e tale probabilità può essere stimata dal valore predittivo negativo (VPN) pari alla quota di negativi al test correttamente identificati ($VN/(VN+FN)$). Questi valori, e quindi le risposte a queste domande, devono essere rapportati alla prevalenza (P) vera di positività della condizione nella popolazione in cui il test viene applicato. Per fare degli esempi, con una P pari a 1%, un positivo è veramente tale solo in 16 casi su 100 con SE e SP pari a 95%; in 33 casi su 100 con SE e SP 98%; e in 50 casi su 100 con SE e SP pari al 99%. Se P è 10%, un positivo è veramente tale in 68 casi su 100 con SE e SP pari al 95%; in 84 casi su 100 con SE e SP 98%; e in 92 casi su 100 con SE e SP pari al 99%. Un esito positivo è sempre informativo in caso di alta P (40%) e, in caso di prevalenza al 10%, solo con SP 98% o più. In ogni caso, ciascun soggetto trovato positivo ad un test sierologico dovrà essere preso in carico e andranno eseguiti ulteriori accertamenti attraverso un tampone naso-faringeo per stabilire lo stato di eventuale contagiosità.

Il Ministero della salute, su indicazione e con l'approvazione della proposta metodologica da parte del Comitato Tecnico-Scientifico, previsto dall'articolo 2, comma 1, dell'ordinanza del Capo del Dipartimento della protezione civile n. 630 del 3 febbraio 2020, promuove un'indagine di siero-prevalenza della popolazione, inerente l'infezione da virus SARS-CoV-2, e ne condivide la titolarità con Istat, nell'ambito delle rispettive competenze sanitarie e statistiche. Una indagine trasversale di popolazione è stata del resto auspicata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità che ha fornito anche un protocollo di massima (10).

In considerazione della necessità di disporre con urgenza di studi epidemiologici e statistiche affidabili e complete sullo stato immunitario della popolazione, indispensabili per garantire la protezione dall'emergenza sanitaria in atto, ai sensi dell'articolo 9, paragrafo 2, lettere g), e j), e dell'articolo 89 del Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, nonché dell'articolo 2-sexies, comma 2, lettera cc) del decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196, nell'ambito dell'indagine di siero-prevalenza, il decreto legge 10 maggio 2020 n.30 autorizza il trattamento dei dati personali, anche genetici e relativi alla salute, per fini statistici e di studi scientifici svolti nell'interesse pubblico nel settore della sanità pubblica.

La definizione di interesse pubblico rilevante, ai sensi dell'art. 2-sexies del D.Lgs. 196/2003 (Codice per la protezione dati personali), specifica che "si considera rilevante l'interesse pubblico relativo a trattamenti effettuati da soggetti che svolgono compiti di interesse pubblico o connessi all'esercizio di pubblici poteri".

Obiettivi dello studio

Lo studio mira a determinare la proporzione di persone nella popolazione generale che ha sviluppato una risposta anticorpale rispetto a determinanti antigenici di SARS-CoV-2.

Lo studio sarà utile per caratterizzare le differenze di prevalenza tra i generi, le varie fasce di età (inclusa quella pediatrica considerato il fatto che i bambini, pur non sviluppando forme gravi di patologia, possono essere contagiosi), di localizzazione territoriale e di attività economica, così da meglio comprendere le caratteristiche epidemiologiche nelle varie aree del Paese e fornire utili informazioni per lo studio della patogenesi e per l'identificazione di coorti target di possibile vaccinazione una volta che tale presidio preventivo sarà disponibile.

Obiettivo principale:

- valutare la risposta anticorpale raggiunta nel corso del tempo nei confronti di SARS-CoV-2 e le differenze tra le diverse fasce d'età, sesso, regione di appartenenza ed attività economica, ed altri fattori di rischio, testando un campione rappresentativo della popolazione per la presenza di anticorpi specifici anti-SARS-CoV-2 nel siero e determinare la frazione di infezioni asintomatiche o subcliniche.

Obiettivi secondari

- valutare il tasso di siero-prevalenza per SARS-CoV-2 nella popolazione;
- valutare lo sviluppo della risposta anticorpale a seguito della prima ondata di pandemia e il periodo successivo;
- disporre di una banca biologica di popolazione per ulteriori valutazioni.

I risultati dello studio potranno inoltre contribuire a modulare la riduzione delle misure di contenimento del contagio, una volta che si sarà meglio definita la persistenza nel tempo di una risposta anticorpale anti- SARS-CoV-2 e il suo valore protettivo rispetto a una reinfezione.

Metodi

Disegno dello studio

Studio di siero-prevalenza *cross sectional*, rappresentativo della popolazione italiana, con valutazione longitudinale di un sottogruppo di popolazione.

Selezione del campione

Il disegno del campione, effettuato dall'ISTITUTO NAZIONALE DI STATISTICA (ISTAT), permette la stima *cross-sectional* della siero-prevalenza e la possibilità di ritorni longitudinali o su un sotto campione rappresentativo dell'intera popolazione o ancora su particolari target di interesse.

Verranno presi in considerazione i seguenti strati per il campionamento casuale:

- genere;
- età, suddivisa in 6 differenti classi;
- settori di attività economica (aggregati in 4 macro aree secondo la classificazione ATECO);
- Regione e Provincia Autonoma di residenza.

Il campione obiettivo da osservare sull'intero territorio italiano è pari a centocinquantamila individui, residenti in circa duemila Comuni.

Per ridurre al massimo le distorsioni e garantire la numerosità adeguata la base del campione è ampliata per un totale di circa centonovantacinquemila unità.

Le scelte di base del disegno di campionamento possono essere così riassunte:

- 1) domini di stima territoriale costituiti dalle Regioni e Province Autonome di Bolzano e Trento;
- 2) domini strutturali, all'interno di ciascuna Regione geografica, costituiti da 6 classi di età, 0-17; 18-34; 35 - 49; 50-59; 60-69; 70 e più; sesso (popolazione complessiva) e da 4 macro-classi di ATECO (sotto-popolazione degli occupati);
- 3) lo studio del campione è stato effettuato sulla base della stima delle prevalenze a livello provinciale fornite dall'ISS ad aprile 2020, con scelte conservative (intese come ipotesi di prevalenze più basse);
- 4) data l'esigenza di gestire al meglio la raccolta delle informazioni sul campo, e dunque tenere sotto controllo i costi di rilevazione, è stato considerato preferibile lo schema di campionamento legato a schemi di selezione a due stadi stratificati; tale schema ha prodotto una buona dispersione spaziale del campione estratto sul territorio, in virtù del fatto che è stato selezionato un numero rilevante di comuni (circa 2.000);
- 5) è stato inoltre assicurato che tutte le aziende sanitarie siano rappresentate nel campione selezionato, e che quasi tutti i 610 Sistemi Locali del Lavoro (SLL) siano inclusi nel campione stesso (ad eccezione di 82 SLL); i risultati dell'allocazione e successiva selezione hanno mostrato, in sintesi, una buona rappresentazione dei

territori sub-regionali italiani, in rapporto alle prevalenze stimate e agli errori pianificati, e una soddisfacente copertura del campione a livello comunale, di aziende sanitarie e anche di SLL;

- 6) la metodologia di allocazione adottata per il campione, di tipo multivariato e multi-dominio per disegni stratificati a due stadi, è implementata in un pacchetto R.

Campione anticipatorio

E' stato individuato un campione anticipatorio di circa ventimila unità, che costituisce un sottoinsieme dei circa centonovantacinquemila individui selezionati, con le medesime caratteristiche del campione totale e che potrà essere utilizzato per una maggiore tempestività dei risultati e anche per ritorni successivi di studio.

Prevenzione errori non campionari

Al fine di limitare al massimo gli errori non campionari durante la rilevazione e in particolare un elevato tasso di caduta da parte degli individui estratti nel campione, durante la rilevazione sul campo sono state individuate misure di prevenzione dell'errore non campionario e di controllo quotidiano del lavoro. Tra le misure di prevenzione dell'errore non campionario cinque saranno fondamentali: 1. l'intervento dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta attivato dalle Regioni e Province Autonome per una adeguata informazione e sensibilizzazione dei soggetti del campione; 2. una adeguata organizzazione del lavoro sul campo che sarà garantita dalla Croce Rossa Italiana e dalle Regioni e Province Autonome; 3. una adeguata formazione degli operatori; 4. una efficace campagna informativa nazionale e locale; 5. una presenza capillare sul territorio dei centri prelievo e un servizio flessibile di prelievi a domicilio che renda agevole l'accesso ai cittadini.

L'ISTAT ha disegnato un sistema di indicatori di qualità del processo da controllare quotidianamente insieme al Ministero della salute, alle Regioni e Province Autonome e alla CRI che è inserito nella piattaforma disegnata e implementata dal Ministero della salute. Tale sistema permette di individuare i problemi sul territorio nelle distinte fasi della rilevazione e porre in atto tempestivamente le azioni per risolverli. L'Istat supporterà anche il lavoro della Croce Rossa fornendo una mappa delle distanze dei cittadini dai punti prelievo per ogni regione, provincia e comune. La metodologia adottata O/D matrix permette di ottenere stime teoriche calcolate in assenza di traffico alla velocità massima consentita. Questa metodologia permette di sapere per ogni percorso (residenza dell'individuo - centro prelievo) distanza e tempo in minuti, espresso in termini di percorrenza stradale.

Coinvolgimento dei soggetti del campione

Il campione selezionato dall'ISTAT viene integrato dal Ministero della salute con i recapiti telefonici, acquisiti dai principali fornitori di telefonia mobile, inserito sulla piattaforma, progettata e sviluppata dalla Direzione Generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica del Ministero della salute. Le Regioni e Province Autonome comunicano i nominativi dei soggetti del campione – acquisiti dalla piattaforma - ai medici di medicina generale e ai pediatri di libera scelta affinché informino i propri assistiti rientranti nel campione. I soggetti del campione verranno contattati da parte dei Comitati regionali della Croce Rossa Italiana (CRI) al fine di acquisire l'adesione alla partecipazione e verificare telefonicamente la disponibilità dei singoli all'effettuazione delle analisi sierologiche, fissando l'appuntamento per il prelievo, rivolgendo loro uno specifico questionario predisposto dall'ISTAT, in accordo con il Comitato Tecnico Scientifico (allegato al presente Protocollo), e fornendo, in maniera sintetica, le informazioni di cui agli articoli 13 e 14 del Regolamento (UE) 2016/679, in ordine al trattamento dei dati personali per le finalità di cui all'indagine.

A tal fine viene organizzato un servizio di *call center* con personale CRI adeguatamente formato. Gli operatori della CRI, quindi, prenderanno il relativo appuntamento per il prelievo presso i dipartimenti/aziende/case centri della salute, individuati dalle Regioni Piemonte, Lombardia, Emilia Romagna e Molise o, nelle altre Regioni e Province Autonome, presso le unità di prelievo individuate dalla CRI.

La CRI, oltre ad individuare propri Centri di prelievo, presso le Regioni e Province Autonome che intendono avvalersi del supporto organizzativo e logistico, ha il compito di effettuare prelievi domiciliari.

Considerato che nel campione, stratificato anche per età, potrebbero essere selezionati individui appartenenti a categorie fragili e vulnerabili, in difficoltà o che, nel corso del primo contatto telefonico, dichiarino di avere avuto negli ultimi 14 giorni sintomi quali febbre, congiuntivite, perdita di olfatto o gusto, difficoltà respiratorie o che siano state in contatto con altre persone affette da COVID-19 o con sintomi, è previsto che gli operatori della CRI effettuino in questi casi il prelievo – concordandolo con i soggetti intervistati – presso il domicilio dei soggetti medesimi.

A tal fine, dotati dei necessari DPI e adeguatamente formati, mediante l'intervista telefonica effettuata, prenderanno contatto diretto per un prelievo domiciliare.

Raccolta e utilizzo dei dati

Il trattamento dei campioni e dei relativi dati è effettuato per esclusive finalità di ricerca scientifica sul SARS-CoV-2 individuate dal protocollo. I soggetti verranno contattati telefonicamente per acquisire la disponibilità ad aderire all'indagine e, in caso di risposta positiva, verrà loro somministrato il questionario allegato. Le risposte verranno inserite nella piattaforma telematica, le cui specifiche sono illustrate di seguito, sia relativamente alla compilazione del questionario che all'eventuale aggiornamento dei dati personali (es. indirizzo di domicilio o azienda sanitaria di riferimento). Viene quindi fissato e inserito in piattaforma l'appuntamento per il prelievo. Gli operatori della CRI hanno la possibilità di fissare un appuntamento telefonico e di consultare gli appuntamenti di prelievo non rispettati, per fissare un nuovo appuntamento. Gli esiti degli esami di laboratorio verranno acquisiti nella piattaforma, ove possibile direttamente dalla piattaforma Abbott (operatore economico aggiudicatario della fornitura del test) e associati alla persona che ha effettuato il prelievo attraverso un codice identificativo univoco numerico che sarà riportato sull'etichetta della provetta; in alternativa il laboratorio dovrà provvedere all'inserimento dell'esito del test nella piattaforma. Giornalmente i dati raccolti nella piattaforma vengono trasmessi all'ISTAT.

Piattaforma informatica

Il Ministero della salute e l'ISTAT, ciascuno per i profili di rispettiva competenza, sono titolari del trattamento dei dati così raccolti nella piattaforma, che verranno trattati nel rispetto dei principi di cui al regolamento (UE) 2016/679, in materia di protezione dei dati personali, ivi inclusi quelli di responsabilizzazione e minimizzazione, adottando misure appropriate a tutela dei diritti e delle libertà degli interessati. In particolare, i dati personali raccolti ai fini dell'indagine vengono trattati nel rispetto dei principi di cui all'articolo 5 del Regolamento (UE) 2016/679, esclusivamente per il perseguimento delle finalità individuate dal decreto legge 10 maggio 2020, n.30 e specificate nel presente protocollo e nei limiti in cui sia necessario per lo svolgimento delle funzioni affidate a ciascuno dei soggetti coinvolti.

La piattaforma informatica per l'indagine di siero-prevalenza della popolazione sull'infezione da virus SARS-CoV-2 supporterà l'intero processo d'indagine: dal caricamento dei nominativi campionati, alla trasmissione alle regioni dei nominativi dei propri assistiti presenti nel campione, all'acquisizione dai fornitori di telefonia mobile dei numeri telefonici per la relativa associazione ai nominativi campionati, alla registrazione dell'adesione delle persone individuate nel campione e delle informazioni previste nel questionario, alla registrazione dell'appuntamento per il prelievo, delle informazioni sull'effettuazione del prelievo e dell'esito dell'analisi di laboratorio. Inoltre, detta piattaforma assicurerà adeguati strumenti di monitoraggio sull'andamento dell'indagine (*dashboard* e indicatori). Giornalmente una funzione automatica di export invierà i dati raccolti ad ISTAT per condurre le analisi e le elaborazioni previste.

Tale piattaforma sarà sviluppata nell'ambito dell'infrastruttura tecnologica e applicativa del Ministero della salute, gestita attraverso il contratto esecutivo - lotto 2 – di cui all'«Accordo Quadro per l'affidamento dei servizi di supporto, gestione e sviluppo del Sistema Informativo Sanitario Nazionale», stipulato dalla citata Direzione generale (DGSISS) con l'appaltatore individuato da CONSIP, nell'ambito dell'apposita gara espletata per il Ministero della salute - ID SIGEF 1974. La piattaforma prevede utenze nominative e profilate per le diverse funzioni a cui gli utenti coinvolti nell'esecuzione dell'indagine (*call center*, unità di prelievo, laboratori, coordinatori regionali e nazionali, ISTAT, Ministero della salute) possono accedere.

Le Regioni e le Province Autonome dispongono di utenze abilitate per il monitoraggio dell'andamento dello studio e degli esiti e potranno scaricare, ad inizio indagine, i nominativi dei propri assistiti selezionati nel campione per l'individuazione, attraverso l'anagrafe regionale assistiti, del medico di medicina generale o pediatria di libera scelta associato.

Si elencano di seguito nel dettaglio gli altri attori che accederanno alla piattaforma con la specifica dei ruoli e delle funzionalità a cui saranno abilitati:

Attore	Ruolo	Funzionalità
ISTAT	<ul style="list-style-type: none"> Fornitura campione a Mds 	<ul style="list-style-type: none"> Scambio dati campione / esiti
	<ul style="list-style-type: none"> Monitoraggio indagine 	<ul style="list-style-type: none"> Consultazione Dashboard
	<ul style="list-style-type: none"> Ricevimento esiti da Mds per analisi dati 	<ul style="list-style-type: none"> Download tabelle indicatori
Ministero della Salute	<ul style="list-style-type: none"> Scambio dati con ISTAT Scambio dati con fornitori telefonia Monitoraggio indagine Acquisizione dati da Abbott Assistenza tecnica 	<ul style="list-style-type: none"> Amministrazione di sistema e profilatura utenti Ricezione dati campione da ISTAT Invio CF campione a fornitori di telefonia Acquisizione da fornitori di telefonia dei numeri telefonici del campione Trasferimento giornaliero esiti a ISTAT Consultazione Dashboard Download tabelle indicatori Acquisizione esiti da piattaforma Abbott (ove possibile)
Fornitori di telefonia mobile	Fornitura numeri telefonia mobile dei soggetti presenti nel campione	<ul style="list-style-type: none"> Scambio dati CF/numeri telefonici con Mds
Regioni	<ul style="list-style-type: none"> Informazione agli assistiti campionati per il tramite dei MMG e PLS Monitoraggio indagine Informazione su tamponi 	<ul style="list-style-type: none"> Download nominativi propri assistiti rientranti nel campione Consultazione Dashboard Download tabelle indicatori Monitoraggio esiti Inserimento esito tamponi
Croce Rossa Italiana Comitato Nazionale	<ul style="list-style-type: none"> Call center centrale Monitoraggio indagine 	<ul style="list-style-type: none"> Consultazione e gestione appuntamenti per intero campione Consultazione Dashboard Download tabelle indicatori
Croce Rossa Italiana Comitati Regionali	<ul style="list-style-type: none"> Call center regionale 	<ul style="list-style-type: none"> Gestione adesione "campione" di propria competenza (regionale) Consultazione alert su campione da ricontattare (appuntamento telefonico) Inserimento risposte questionario
		<ul style="list-style-type: none"> Inserimento appuntamento
	<ul style="list-style-type: none"> Monitoraggio indagine 	<ul style="list-style-type: none"> Inserimento diniego Inserimento domicilio (con cambio contestuale, se previsto, della competenza territoriale)
		<ul style="list-style-type: none"> Consultazione dashboard regionale
		<ul style="list-style-type: none"> Download tabelle indicatori
Unità di prelievo regionale /PPAA o CRI territoriale)	<ul style="list-style-type: none"> Prelievo 	<ul style="list-style-type: none"> Stampa etichetta provetta
		<ul style="list-style-type: none"> Inserimento data e punto prelievo

Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Risultato test 	<ul style="list-style-type: none"> • Lettura barcode etichetta provetta e associazione esito test nella piattaforma Abbott oppure Inserimento nella piattaforma risultato test in modalità massiva
-------------	--	---

Pertanto, la piattaforma informatica supporterà nel dettaglio la seguente procedura in accordo con le singole Regioni:

Fase preliminare: PREDISPOSIZIONE DEL CAMPIONE

- ✓ Caricamento massivo del campione trasmesso da ISTAT e creazione della base dati Mds.
- ✓ Predisposizione dei file per le Regioni e Province Autonome dei nominativi dei propri assistiti presenti nel campione per la successiva individuazione del MMG/PLS dall'anagrafe regionale assistiti.
- ✓ Predisposizione del file contenente tutti i codici fiscali dei soggetti (campione e contatti degli esercenti la potestà genitoriale per i minori presenti nel campione) da inviare ai fornitori di telefonia.
- ✓ Ricezione e associazione alle unità campionarie dei numeri telefonici ricevuti dai fornitori di telefonia.
- ✓ Assegnazione delle unità campionarie ai comitati regionali della CRI.

Fase 1: CALL CENTER (Comitati regionali CRI)

- ✓ Gestione del contatto telefonico con le unità campionarie, da parte dei Comitati regionali CRI, al fine di acquisire l'adesione o diniego alla partecipazione all'indagine, fissare l'appuntamento per il prelievo e l'eventuale aggiornamento dei dati personali (es. domicilio, Azienda sanitaria di riferimento). Vi è, inoltre, la possibilità di fissare un appuntamento telefonico e di consultare gli appuntamenti di prelievo non rispettati per fissare nuovo appuntamento.

Fase 2: PRELIEVO (Unità di prelievo regionali o Comitati territoriali CRI)

- ✓ Inserimento dei dati di prelievo. Ogni Unità di Prelievo (Regioni, Province Autonome o CRI) potrà vedere solo i dati dei nominativi che sono stati loro assegnati dal *Call Center* che ha fissato l'appuntamento di prelievo.
- ✓ Stampa delle etichette per le provette.

Fase 3: ESAME LABORATORIO (Regionali)

- ✓ Lettura barcode etichetta provetta e associazione esito test nella piattaforma Abbott.
- ✓ Ove non possibile lettura etichetta barcode, trasmissione esiti test attraverso inserimento massivo nella piattaforma.
- ✓ Acquisizione esito tampone effettuato sui soggetti risultati positivi al test sierologico.

Fase 4. COMUNICAZIONE DEI RISULTATI (non compresa nelle funzionalità della piattaforma)

- ✓ La Regione, anche per il tramite dei laboratori, provvede alla trasmissione del referto del test (sia positivo che negativo) all'interessato.
- ✓ L'eventuale positività al test viene immediatamente comunicata al medico di Medicina Generale/ Pediatra di libera scelta e al Dipartimento di Prevenzione competente.
- ✓ Il Dipartimento di Prevenzione provvede al temporaneo isolamento domiciliare e a far eseguire il tampone nasofaringeo.
- ✓ L'isolamento domiciliare si interrompe o continua a seconda del risultato del tampone e secondo le procedure in essere nella Regione di pertinenza.

Fase 5: ELABORAZIONE DATI INDAGINE

- ✓ Trasmissione giornaliera esiti da MdS a ISTAT;
- ✓ *Dashboard* di monitoraggio avanzamento indagine e tabelle indicatori.

Inoltre, la piattaforma prevede politiche di autenticazione e autorizzazione dei soggetti coinvolti nella realizzazione dell'indagine, che sono stimati in circa 1.500, e verrà assicurata adeguata assistenza tecnica agli utenti.

In particolare, le Regioni e le Province Autonome dispongono di utenze abilitate per il monitoraggio dell'andamento dello studio e, a conclusione dell'indagine, potranno scaricare i dati relativi ai loro assistiti che hanno aderito all'indagine in forma individuale, ma privi di ogni riferimento che ne permetta l'identificazione.

La piattaforma si interfacerà con la piattaforma nazionale di Abbott per l'acquisizione degli esiti di laboratorio associati agli identificativi univoci delle unità campionarie, ove l'organizzazione dei laboratori consenta la lettura del barcode della provetta e la sua associazione nel sistema Architect della Abbott; ove questa associazione non sia possibile, i laboratori dovranno accedere alla piattaforma e caricare, utilizzando funzioni di caricamento massivo messe a disposizione dalla piattaforma stessa, gli esiti dei test associati alle singole unità campionarie.

Test sierologico

Ai sensi dell'articolo 122 del decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, e del conseguente d.P.C.M. 18 marzo 2020, il Commissario straordinario ha provveduto, mediante apposita procedura di gara, a selezionare test sierologici che, oltre a rispondere a criteri di specificità, siano anche di facile realizzazione su larga scala e connotati da rapidità di ottenimento del risultato e caratterizzati dai seguenti elementi:

- kit CLIA e/o ELISA per la rilevazione di IgG specifiche/ anticorpi neutralizzanti per SARS-CoV-2;
- validati, da laboratori qualificati o agenzie regolatorie presenti a livello nazionale o internazionale;
- con specificità non inferiore al 95%;
- con sensibilità non inferiore al 90%;
- capacità di applicazione su larga scala;
- rapidità di produrre il risultato dell'indagine.

Con decreto del Commissario Straordinario per l'attuazione e il coordinamento delle misure di contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica COVID-19, del 25 aprile 2020, la fornitura è stata aggiudicata all'operatore economico Abbott, che ha offerto per l'esecuzione della metodica SARS-CoV-2 IgG Architect, i seguenti prodotti, con il reagente disponibile nei due confezionamenti da 100 e da 500 test:

Reagenti, calibratori e controlli necessari per l'esecuzione di 150.000 test	Reagenti calibratori e controllo	
	Codice	Descrizione
	6R8622	SARS - CoV-2 IgG Assay – Reagent (Reagente) – formato da 100 test
	6R8632	SARS - CoV-2 IgG Assay – Reagent (Reagente) – formato da 500 test
	6R8602	SARS - CoV-2 IgG Assay – Cal (Calibratore)
	6R8612	SARS - CoV-2 IgG Assay – Control (Controllo)

Per la partecipazione all'indagine, ad ogni Regione e Provincia Autonoma, è stata richiesta l'individuazione di almeno un laboratorio di media-elevata capacità analitica, ovvero con strumentazioni in grado di processare almeno 120 campioni per ora.

Raccolta e utilizzo campioni

Le Regioni e Province Autonome, a seguito di audizione preliminare, sulla base del primo sintetico protocollo metodologico, approvato dal Comitato Tecnico-Scientifico, e successivi contatti hanno stabilito tutte di partecipare all'indagine, condividendone scopi e metodologia (tabella b).

I test e i prodotti per l'esecuzione della metodica, sono trasportati, a cura dell'operatore economico Abbott presso i Laboratori individuati dalle Regioni e Province Autonome.

Le Unità di Prelievo sono rappresentate dai punti di raccolta (dipartimenti di prevenzione, centri regionali, unità CRI, domicilio/CRI).

Alcune Regioni e Province Autonome, a seguito dell'ulteriore definizione dei dettagli dell'indagine (tipologia di test, numerosità campionaria, ecc.), hanno deciso di avvalersi del supporto della CRI.

REGIONE	MODALITÀ DI EROGAZIONE
Marche	Croce Rossa Italiana
Sicilia	Croce Rossa Italiana
Valle d'aosta	Croce Rossa Italiana
Liguria	Croce Rossa Italiana
Lazio	Croce Rossa Italiana
Calabria	Croce Rossa Italiana
Basilicata	Croce Rossa Italiana
Campania	Croce Rossa Italiana
Sardegna	Croce Rossa Italiana
Veneto	Croce Rossa Italiana
Puglia	Croce Rossa Italiana
Toscana	Croce Rossa Italiana
Pa bolzano	Croce Rossa Italiana
Umbria	Croce Rossa Italiana
Trento	CRI su tutti i comuni tranne Trento, Pergine Valsugana, Riva del Garda ove utilizzano laboratori regionali
Friuli Venezia Giulia	Propri centri e supporto CRI per aspetti logistici (trasporto dei campioni dalle unità di prelievo al laboratorio di analisi) e prestazioni di personale sanitario (prelievi ematici)
Piemonte	Propri centri e supporto per prelievi domiciliari
Emilia Romagna	Propri centri e supporto per prelievi domiciliari
Molise	Propri centri e supporto per prelievi domiciliari
Lombardia	Propri centri e supporto per prelievi domiciliari
Abruzzo	Propri centri e supporto CRI: 1) per trasporto dei kit diagnostici dai laboratori; 2) supporto all'effettuazione dei prelievi ai pazienti con la propria autoemoteca; 3) trasporto dei prelievi dal punto di prelievo al laboratorio territorialmente competente; 4) trasporto dei campioni presso la biobanca individuata a livello centrale

Il kit per il prelievo deve prevedere:

- provette sotto vuoto da 5 ml da sierologia con gel mm 13 x 100 (diametro x altezza), sterili, di materiale plastico, centrifugabili, marcate CE IVD;
- aghi a farfalla per prelievo venoso misure G 21 G 23 (uso pediatrico) con raccordo, sterili, esenti da lattice;
- adattatore luer mono-uso per aghi a farfalla, sterile, esente da lattice;
- camicia monouso per prelievi, trasparente, non sterile, esente da lattice.

Il prelievo venoso prevede la raccolta di 4ML in provetta da siero.

Le unità di prelievo aggiuntive a dipartimenti, centri, case della salute, aziende e altre strutture territoriali regionali che si occupano dei prelievi, dovranno curare il trasporto al laboratorio delle provette.

I campioni raccolti presso gli appositi punti di prelievo, verranno etichettati con le etichette elaborate dalla piattaforma informatica che verranno predisposte prima del prelievo e stampate dagli utenti profilati e riporteranno:

- codice regione (es. 012)
- codice laboratorio (es. 345)
- dizione: Indagine Siero-prevalenza
- nome e cognome paziente
- codice a barre che codifichi ISP-idunitàcampionaria (dove ISP sta per Indagine Siero Prevalenza)

I codici a barre verranno acquisiti nel sistema Architect al momento dell'esame di laboratorio ed associati al risultato del test che dal sistema centrale Abbott sarà trasmesso in automatico, giornalmente, alla piattaforma informatica a supporto dell'indagine di siero-prevalenza. Ove tale procedura automatica non sia applicabile, i laboratori provvederanno a caricare i risultati dei test nella piattaforma attraverso le funzioni appositamente predisposte per l'inserimento massivo degli esiti.

I laboratori, inoltre, comunicano i risultati delle analisi svolte all'interessato.

Al termine della fase di prelievo e analisi da parte dei laboratori, i campioni residui aliquotati, congiuntamente ai relativi file anagrafici e posizionali, saranno trasportati, a cura della CRI, presso la Banca Biologica nazionale dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "L. Spallanzani", per eventuale futuro impiego con finalità di tipo scientifico. I soggetti partecipanti allo studio forniranno uno specifico consenso per l'impiego o meno del materiale biologico residuale per dette finalità.

Presso ogni centro regionale, delle province autonome e della CRI verrà identificato, ove diverso dai referenti del progetto di cui alla tabella b), un referente responsabile della procedura di raccolta e trasmissione dei dati e campioni dai laboratori delle Regioni e Province Autonome alla Banca Biologica nazionale dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "L. Spallanzani".

Il kit necessario all'aliquotazione per la conservazione sarà fornito dal Commissario Straordinario, previa acquisizione dello stesso mediante gara centralizzata:

- *microtube* sterili per congelamento (-85 °C) da 2mL con fondo piatto tipo SARSTEDT cod. 72.694.006 (con tappo a vite esterno e guarnizione);
- *cryo-box* da 81 posizioni in policarbonato con griglia, per tubi da 1.5 – 2 ml, di dimensioni 133mm x 133mm x 52mm autoclavabili (range -196° / +121°).

I campioni di siero residuo, ovvero avanzati a seguito del completamento dell'iter diagnostico anticorpale, verranno aliquotati in quote da 0.5 ml per provetta (non più di 3 aliquote per campione).

Si utilizzeranno provette compatibili con quanto specificato dalla Banca Biologica (vedi sopra). Le provette andranno etichettate con etichette resistenti al congelamento, e inserite in appositi contenitori, le cui specifiche, o i cui contenitori, verranno fornite alla banca medesima.

Per ogni scatola, anche questa etichettata, andrà fornito un file con le caratteristiche anagrafiche dei campioni (identificativo, data raccolta, posizione nella scatola e quanto eventualmente concordato con le regioni/laboratori come *data set* minimo). Il *data set* minimo potrà essere inoltrato anche tramite supporti informatici diversi o incluso in altri *database*.

I campioni andranno quindi congelati e trasportati periodicamente a temperatura controllata (congelati), rispettando le procedure di sicurezza previste dalla normativa vigente.

A tal fine si fa riferimento alla procedura per la spedizione di materiale biologico pubblicata on line dal Ministero della salute (Circolare n. 3 del 8/5/2003, http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_394_allegato.pdf) e dall'Istituto Superiore di Sanità (http://old.iss.it/binary/prev/cont/ISPGMBGE01_001_Spedizione_materiali_biologici.pdf). Tale trasporto verrà coordinato dalla banca biologica.

Conservazione dei campioni

Al termine della fase di prelievo, i campioni residui aliquotati saranno conservati centralmente presso la banca biologica dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "L. Spallanzani", istituita con la delibera n. 320 del 20 luglio 2009, nel rispetto delle Linee Guida per l'istituzione e l'accreditamento delle biobanche prodotte dal Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie della Presidenza del Consiglio dei Ministri il 19 aprile 2006. La banca dell'INMI è parte dei network nazionali ed internazionali dei Centri Risorse Biologiche (es. Infrastruttura di Ricerca Europea delle Biobanche e delle Risorse BioMolecolari (BBMRI-ERIC) ed è riconosciuta all'interno delle Bio-Banche IRCCS dal Ministero della salute.

Il trattamento dei campioni e dei relativi dati è effettuato per esclusive finalità di ricerca scientifica sul SARS-CoV-2 individuate dal presente protocollo, nel rispetto delle prescrizioni del Garante per la protezione dei dati personali individuate nel provvedimento del 5 giugno 2019 e successive modificazioni.

Il titolare del trattamento dei dati raccolti nella banca biologica è il Ministero della salute e l'accesso ai dati da parte di altri soggetti per le predette finalità di ricerca è consentito esclusivamente nell'ambito di progetti di ricerca congiunti con il medesimo Ministero. Gli interessati sono adeguatamente informati dei progetti di ricerca condotti sui campioni e sui dati presenti nella banca ai sensi degli articoli 13 e 14 del Regolamento (UE) 2016/679. I campioni sono conservati per le finalità di cui al presente comma presso la predetta banca biologica per un periodo non superiore a cinque anni.

In aggiunta ai materiali elencati nel paragrafo avente ad oggetto, "raccolta e utilizzo campioni" (ovvero almeno 140.000 kit di prelievo e kit di conservazione per un numero triplo di aliquote) andranno acquisiti n. 8 congelatori dedicati di ultima generazione (basso consumo, basso dispendio termico, bassa rumorosità, back-up in emergenza con azoto liquido) -80 °C completi di arredo interno con capienza non inferiore a 65.000 aliquote/congelatore da alloggiare nella Banca Biologica nazionale selezionata.

Criticità dell'indagine

Criticità sono riscontrabili nella possibile ridotta rispondenza alla indagine. Le determinazioni da assumere devono fare in modo che problemi di rispondenza, se esistenti, siano ridotti al minimo per evitare distorsioni.

La prima criticità potrebbe essere la mancata risposta al telefono o un numero di telefono non corretto.

Potrebbe riscontrarsi l'ipotesi che il telefono sia utilizzato da persona diversa dall'intestatario, in questo caso l'operatore dovrà essere formato a spiegare l'importanza di somministrare il questionario all'individuo campionato, chiedendo se possibile il numero corretto. Poiché potrebbero rimanere numeri non raggiungibili per vari motivi, in tali casi si provvede per il tramite delle Regioni e Province Autonome ad avere un contatto con le unità anche attraverso il medico di medicina generale o pediatra di libera scelta. Alla fine di tutti i tentativi, il soggetto sarà dichiarato "non raggiungibile".

Altra criticità potrebbe riscontrarsi nel rifiuto a sottoporsi all'indagine fin dal primo contatto. L'operatore telefonico cercherà di convincere il soggetto (anche rimandando la decisione finale di qualche giorno). In caso negativo, il soggetto verrà dichiarato "rifiuto al primo contatto".

Infine, potrebbe verificarsi il caso della persona che accetta ma non si presenta all'appuntamento. In questo caso gli operatori devono ricontattarla per verificare in concreto l'indisponibilità. Alla fine del processo il soggetto sarà "rifiuto all'appuntamento" ovvero "arruolato".

Qualora in fase di primo contatto, si rilevi che l'azienda sanitaria di residenza è diversa da quella del domicilio attuale, occorre indicare detta informazione nell'ambito dell'elaborazione dello studio a livello geografico per procedere ad assegnazione del centro di competenza del domicilio. In caso di minori, è necessario acquisire l'autorizzazione del soggetto esercente la potestà genitoriale.

In sede di appuntamento per l'esecuzione dell'intervista e del prelievo, gli operatori sanitari incaricati forniscono agli interessati una informativa semplificata sulle finalità dell'indagine e le modalità di gestione della medesima. Gli operatori, pertanto, dovranno con un dialogo rassicurante e completo di ogni informazione pratica veicolare un messaggio in ordine all'importanza della partecipazione all'indagine per l'individuo e la collettività.

I punti di caduta sopra elencati, infatti, potrebbero acuirsi a causa del periodo di emergenza che la popolazione sta vivendo, del timore di contagio, ecc.

Per quanto riguarda la conservazione dei campioni, potrebbe esserci scarsità di provette per la crioconservazione, o la loro fornitura in ritardo rispetto al completamento dell'indagine. In tal caso i laboratori regionali dovranno attrezzarsi per conservare, per quanto possibile, a +4 C° le provette originali, fino a che, una volta avuta la fornitura, si possa procedere all'aliquotazione e comunque per un periodo non superiore a sei giorni. Lo stesso ritardo ed analoga soluzione potrebbe essere dovuto al ritardato acquisto dei congelatori per la Banca Biologica Nazionale.

Rilevante è anche il completamento della piattaforma informatica e la profilazione di tutti gli operatori abilitati per i diversi ruoli che dovranno essere registrati in anticipo prima dell'avvio dell'indagine.

Un'ulteriore criticità è la verifica delle modalità di trasmissione degli esiti dei test da parte dei laboratori (procedura automatica via sistema Architect o inserimento manuale in piattaforma), in relazione all'organizzazione dei sistemi LIS (Laboratory Information Systems) e di configurazione del sistema Architect presso i laboratori regionali coinvolti.

La criticità finale è rappresentata dalla mancata presa in carico di un soggetto positivo da parte del Dipartimento di Prevenzione competente, un elemento che richiede impegno e vigilanza da parte delle Regioni e Province Autonome coinvolte.

Comunicazione ai cittadini

Informare correttamente i cittadini e rendere l'opinione pubblica consapevole della importanza della indagine è una condizione fondamentale per la riuscita della operazione. A tale riguardo il Ministero della salute e l'ISTAT condividono la strategia della comunicazione alla base di una campagna di comunicazione integrata e congiunta sia a livello nazionale, sia a livello territoriale. La campagna dovrà sostenere l'indagine per l'intero periodo, contribuendo a ridurre i rischi di caduta.

Tale campagna dovrà essere: valoriale, ovvero sostenere l'importanza della partecipazione del singolo, non solo per la propria utilità personale ma anche per l'utilità sociale; informativa, ovvero dovrà fornire indicazioni chiare sulle modalità operative; conoscitiva, ovvero avrà il compito di spiegare il significato scientifico.

Sarà importante assicurare la massima diffusione della campagna sui canali tradizionali e sui new media per raggiungere il maggiore numero di persone possibile. La campagna, data la particolare delicatezza del momento, dovrà fare molta attenzione al tono della comunicazione che dovrà essere istituzionale ed emotivo.

Medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, farmacie, amministratori locali, policy maker, associazioni, stakeholders saranno anche essi testimoni ed ambasciatori della indagine sostenendone pubblicamente l'importanza per la collettività.

Nella campagna saranno usati inoltre i numeri verdi già in essere (Cri e Ministero della salute)

Informativa e consenso all'indagine

Il protocollo dello studio e i suoi strumenti sono sottoposti all'approvazione del Comitato tecnico scientifico, di cui all'articolo 2 dell'ordinanza del Capo del Dipartimento della Protezione Civile 3 febbraio 2020, n. 630.

Il Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per le malattie infettive Lazzaro Spallanzani, previsto dall'articolo 17, commi 3 e segg. del decreto legge 17 marzo 2020, n. 18, convertito con modificazioni dalla L. 24 aprile 2020, n. 27, ha approvato lo studio in oggetto, con parere n.110 del 13 maggio 2020, ai sensi dell'art. 40 del d.L. 8 aprile 2020, n. 23, convertito in legge 14 aprile 2020, n. 27.

L'obiettivo dell'indagine verrà illustrato mediante una capillare campagna informativa, nonché mediante la pubblicazione di apposite comunicazioni sui portali del Ministero della salute e dell'ISTAT.

Acquisiti i dati anagrafici e il codice fiscale degli individui rientranti nei campioni tramite la piattaforma appositamente creata, al fine di favorire l'adesione all'indagine, le Regioni e le Province Autonome, avvalendosi delle anagrafi degli assistiti, comunicano con modalità sicure ai medici di medicina generale e ai pediatri di libera scelta i nominativi dei relativi assistiti rientranti nei campioni, affinché li informino dell'indagine in corso.

L'obiettivo dell'indagine sarà spiegato a tutti gli individui reclutati. Ad ogni individuo sarà dato modo e tempo di chiedere qualsiasi chiarimento sull'informativa. Ogni partecipante deve essere informato del fatto che la partecipazione all'indagine è volontaria e che è libero di interrompere la collaborazione in qualsiasi momento.

L'informativa resa ai sensi dell'articolo 13 e 14 del regolamento UE/2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, sarà pubblicata sui siti istituzionali del Ministero della salute e dell'ISTAT.

Una informativa semplificata sarà fornita agli interessati anche prima della somministrazione del questionario e della calendarizzazione dell'appuntamento.

Alle persone che si recheranno ad effettuare il prelievo, verrà, inoltre, richiesto di leggere attentamente e sottoscrivere un consenso al prelievo venoso.

Ad ogni individuo sarà dato modo e tempo di chiedere qualsiasi chiarimento sull'informativa.

Il modulo di consenso al trattamento sanitario sarà visionato e controfirmato prima del prelievo presso le Unità di prelievo individuate, raccolto e trasmesso, per la conservazione presso il Ministero della salute. La documentazione sarà disponibile per eventuali controlli e/o ispezioni fino a cinque anni dalla chiusura dello studio.

Sarà cura del Ministero della salute e dell'ISTAT, in qualità di titolari del trattamento dei dati, predisporre apposita informativa resa ai sensi dell'articolo 13 e 14 del regolamento UE/2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, che sarà pubblicata sui siti istituzionali del Ministero della salute e dell'ISTAT. Ministero della salute e ISTAT dovranno predisporre gli atti necessari a disciplinare il trattamento dei dati nelle varie fasi dell'indagine nonché le misure di protezione, riservatezza e sicurezza.

Le Regioni e le Province Autonome, ove risulti necessario, per finalità di analisi e programmazione, nell'ambito dell'emergenza epidemiologica in corso, hanno accesso ai dati dei propri assistiti, in forma individuale, ma privi di ogni riferimento che ne permetta il collegamento diretto con gli interessati e, comunque, con modalità che, pur consentendo il collegamento nel tempo delle informazioni riferite ai medesimi individui, rendono questi ultimi non identificabili e ai dati relativi agli assistiti delle altre Regioni e Province Autonome in maniera anonima e aggregata, a soli fini comparativi.

Ai fini dello svolgimento dell'indagine, possono essere acquisiti dati personali relativi ai soggetti rientranti nel campione presenti nel nuovo sistema informativo sanitario del Ministero della salute, secondo le modalità di cui al decreto 7 dicembre 2016, n. 262, nonché quelli presenti nell'anagrafe nazionale vaccini, di cui al decreto del Ministro della salute 17 settembre 2018, pubblicato nella G.U. Serie Generale n. 257 del 5 novembre 2018, nel rispetto delle medesime garanzie.

I dati trattati per le finalità in esame saranno cancellati trascorsi quarant'anni dalla raccolta.

Rischi e benefici per i soggetti

Questa indagine pone un rischio minimo per i partecipanti, con la raccolta di una piccola quantità di sangue.

A ciascun soggetto sarà trasmessa, da parte delle Regioni e Province Autonome, una comunicazione concernente l'esito dell'esame. Il vantaggio principale dello studio è indiretto, in quanto i dati raccolti contribuiranno a migliorare e a guidare gli sforzi per comprendere l'entità dell'infezione da virus SARS-CoV-2 e potranno contribuire al contenimento della diffusione del virus. Tutti i soggetti trovati positivi, nell'ambito della indagine sierologica, saranno posti in temporaneo isolamento domiciliare ed invitati ad effettuare (possibilmente entro 24 ore dalla diagnosi di positività) un tampone nasofaringeo, per confermare il possibile stato di contagiosità a cura del locale Dipartimento di Prevenzione.

Riservatezza

La riservatezza dei partecipanti sarà mantenuta per tutta la durata dell'indagine. A tutti i soggetti che partecipano all'indagine verrà assegnato un numero di identificazione anonimo per l'acquisizione dell'esito del test. Il legame di questo numero di identificazione con i singoli individui sarà mantenuto dal gruppo di lavoro dell'indagine e sarà divulgato solo agli enti autorizzati e non sarà divulgato altrove.

Se i dati vengono condivisi dall'organizzazione centrale o regionale con qualsiasi agenzia o istituzione che fornisce supporto per l'analisi dei dati, i dati condivisi includeranno solo il numero di identificazione dello studio e non informazioni identificabili.

I dati identificativi della persona raccolti devono essere mantenuti riservati e trattati in forma anonima, come previsto dalla legislazione nazionale. Tuttavia, tali dati possono essere divulgati ai fini della valutazione e della gestione dei rischi per la salute pubblica, a condizione che il trattamento dei dati sia equo e legittimo.

Prevenzione dell'infezione da virus COVID-19 nel personale addetto alle indagini

Tutto il personale coinvolto nell'indagine deve essere istruito sulle procedure di prevenzione e controllo delle infezioni (precauzioni standard per il contatto e *droplets* come stabilito dalle linee guida nazionali o locali). Queste procedure devono includere una corretta igiene delle mani e l'uso corretto delle mascherine, se necessario, non solo per ridurre al minimo il rischio di infezione quando si è a stretto contatto con individui con infezione COVID-19, ma anche per ridurre al minimo il rischio di diffusione tra gli altri partecipanti all'indagine.

Ai sensi del decreto legge 10 maggio 2020, n.30 il trattamento dei campioni e dei relativi dati è effettuato per esclusive finalità di ricerca scientifica sul SARS-CoV-2 individuate dal presente protocollo, nel rispetto delle prescrizioni del Garante per la protezione dei dati personali individuate nel provvedimento del 5 giugno 2019 e successive modificazioni. Il titolare del trattamento dei dati raccolti nella banca biologica è il Ministero della salute e l'accesso ai dati da parte di altri soggetti, per le predette finalità di ricerca, è consentito esclusivamente nell'ambito di progetti di ricerca congiunti con il medesimo Ministero.

TABELLA A: numerosità campionaria per Regione

REGIONE		CLASSE ETÀ						Totale
		0-17	18-34	35-49	50-59	60-69	70+	
PIEMONTE	campione teorico	1159	1323	1661	1305	1056	1595	8099
	campione anticipatorio	161	158	215	197	136	208	1075
	campione di partenza	1485	1682	2118	1658	1319	2013	10275
VALLE D' AOSTA	campione teorico	574	628	775	634	491	686	3788
	campione anticipatorio	127	132	145	115	108	132	759
	campione di partenza	727	795	983	810	609	866	4790
LOMBARDIA	campione teorico	3386	3726	4713	3472	2588	3743	21628
	campione anticipatorio	236	260	316	240	181	268	1501
	campione di partenza	5.135	5.736	7.292	5.233	3.837	5.765	32.998
BOLZANO	campione teorico	613	684	739	571	381	516	3504
	campione anticipatorio	141	139	154	146	83	127	790
	campione di partenza	772	867	941	719	473	644	4416
TRENTO	campione teorico	571	632	702	554	429	581	3469
	campione anticipatorio	131	154	165	124	106	110	790
	campione di partenza	729	795	891	696	535	738	4384
VENETO	campione teorico	1624	1803	2234	1747	1316	1856	10580
	campione anticipatorio	169	177	239	195	151	185	1116

	campione di partenza	2075	2284	2851	2188	1642	2352	13392
	campione teorico	861	990	1288	1026	810	1257	6232
FRIULI VENEZIA GIULIA	campione anticipatorio	127	127	167	140	107	173	841
	campione di partenza	1103	1257	1637	1305	1012	1586	7900
LIGURIA	campione teorico	811	968	1189	1042	829	1397	6236
	campione anticipatorio	104	158	158	135	113	197	865
	campione di partenza	1029	1220	1496	1305	1038	1751	7839
EMILIA ROMAGNA	campione teorico	1458	1574	2080	1532	1179	1799	9622
	campione anticipatorio	144	180	246	173	131	208	1082
	campione di partenza	1851	1983	2648	1924	1480	2269	12155
TOSCANA	campione teorico	898	1015	1318	1006	784	1235	6256
	campione anticipatorio	130	168	219	180	132	199	1028
	campione di partenza	1145	1286	1673	1284	977	1560	7925
UMBRIA	campione teorico	592	689	874	661	533	812	4161
	campione anticipatorio	111	122	182	133	114	154	816
	campione di partenza	753	877	1114	842	670	1019	5275
MARCHE	campione teorico	785	916	1128	855	693	1028	5405
	campione anticipatorio	110	150	190	149	113	152	864
	campione di partenza	1003	1165	1431	1072	872	1294	6837
LAZIO	campione teorico	1374	1565	2028	1487	1105	1479	9038
	campione anticipatorio	179	190	270	218	146	185	1188
	campione di partenza	1735	1976	2561	1875	1375	1861	11383
ABRUZZO	campione teorico	564	750	976	774	611	716	4391
	campione anticipatorio	101	151	187	145	122	142	848
	campione di partenza	722	941	1251	975	767	905	5561
MOLISE	campione teorico	527	768	861	681	572	746	4155
	campione anticipatorio	113	155	145	120	95	145	773
	campione di partenza	669	965	1097	851	718	943	5243
CAMPANIA	campione teorico	1504	1911	1991	1459	1130	1228	9223
	campione anticipatorio	176	270	263	222	114	138	1183
	campione di partenza	1910	2411	2514	1816	1403	1561	11615
PUGLIA	campione teorico	945	1221	1364	1011	811	1031	6383
	campione anticipatorio	134	195	269	165	129	158	1050
	campione di partenza	1205	1552	1725	1266	1014	1302	8064
BASILICATA	campione teorico	779	979	1238	1107	972	789	5864
	campione anticipatorio	110	125	164	141	130	122	792
	campione di partenza	989	1243	1577	1409	1228	994	7440
CALABRIA	campione teorico	846	1230	1385	1063	884	906	6314
	campione anticipatorio	108	174	215	133	138	127	895
	campione di partenza	1082	1543	1749	1345	1118	1153	7990
SICILIA	campione teorico	1221	1708	1991	1526	1183	1221	8850
	campione anticipatorio	153	224	268	175	135	168	1123
	campione di partenza	1562	2155	2540	1916	1476	1534	11183
SARDEGNA	campione teorico	785	1055	1414	1090	893	1090	6327
	campione anticipatorio	103	143	195	158	135	138	872
	campione di partenza	1002	1333	1800	1369	1115	1366	7985
ITALIA	campione teorico	21877	26135	31949	24603	19250	25711	149525
	campione anticipatorio	2868	3552	4372	3404	2619	3436	20251
	campione di partenza	28.683	34.066	41.889	31.858	24.678	33.476	194.650

Tabella B) adesioni delle regioni e province autonome

REGIONE PROVINCE AUTONOME	NOME STRUTTURA	INDIRIZZO
PIEMONTE	S.C. Microbiologia e Virologia U AO Città della Salute e della Scienza di Torino - Presidio Molinette	Corso Bramante, 88/90 - Torino
	Laboratorio Ospedale Mauriziano di Torino	Largo Turati, 62- Torino
	Laboratorio di Microbiologia e Virologia Ospedale Amedeo di Savoia ASL Città di Torino	Corso Svizzera, 164 - Torino
	S.C. Microbiologia e Virologia AO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo	Via Venezia, 16 - Alessandria
CAMPANIA	Lab CTO- AO dei Colli (Monaldi-Cotugno-CTO)	Via Leonardo Bianchi, Napoli
	AORN Moscati Avellino	Contrada Amoretta, Avellino
	AORN Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta	Via F. Palasciano, Caserta
	AOU Ruggi D'Aragona	Via San Leonardo,1 Salerno
ABRUZZO	UO Microbiologia e Virologia - PO Spirito Santo - Pescara	Via Renato Paolini, 47 Pescara
	UO Laboratorio analisi - PO San salvatore L'Aquila	Via Lorenzo Natali, Coppito, Provincia dell'Aquila, Abruzzo, Italia
CALABRIA	Laboratorio di patologia clinica polo sanitario nord ASP Reggio Calabria	Via Guillermin n.1, Reggio Calabria
	Laboratorio Analisi - Ospedale "San Giovanni di Dio" - ASP Crotone	Largo Bologna, Crotone
	Laboratorio Analisi Ospedale Spoke Castrovillari ASP Cosenza	Viale del Lavoro, Castrovillari
SARDEGNA	Laboratorio analisi Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari	AOU Cagliari P.O. Duilio Casula S.S. 554 Km. 4,300 - Monserrato (CA)
	Laboratorio analisi Azienda Ospedaliera-SS ANNUNZIATA- Universitaria di Sassari	Viale San Pietro 43/B Palazzo Infettivologia
	Laboratorio- ATS Sardegna-ASSL Olbia-Ospedale Giovanni Paolo II	Via Bazzoni - Sircana, Olbia piano terra, padiglione D1
EMILIA ROMAGNA	Laboratorio dell'Ospedale Santa Maria Nuova - Reggio Emilia	Viale Risorgimento, 80 - Reggio Emilia
	Laboratorio unico della Romagna di Pievevestina (FC)	Piazza della Liberazione, 60 47522 Cesena
LIGURIA	UO Medicina di Laboratorio presso Ospedale Policlinico San Martino di Genova	Largo R. Benzi 10
	UO IGIENE presso Ospedale Policlinico San Martino di Genova	Largo R. Benzi 10
	SSD MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA presso Ospedale Santa Corona di Pietra Ligure	Viale 25 Aprile, 38
VENETO	AZIENDA ULSS N. 2 MARCA TREVIGIANA	Ospedale Cà Foncello, via Ospedale 1, Treviso
	AZIENDA ULSS N. 3 SERENISSIMA	Ospedale dell'Angelo, via Paccagnella 11, Mestre
	AZIENDA ULSS N. 7 PEDEMONTANA	Via dei Lotti 40, Bassano del Grappa
	AZIENDA OSPEDALE UNIVERSITA' DI PADOVA	Via Giustiniani, 2, Padova
LAZIO	INMI - Lazzaro Spallanzani	Via Portuense, 292
	Policlinico Universitario "Umberto 1"	Viale dell'Università 33
	Policlinico Universitario "Tor Vergata"	Viale Oxford 81

LOMBARDIA	Presidio Ospedaliero Niguarda	Piazza Ospedale Maggiore, 3 Milano
	Presidio Ospedaliero Papa Giovanni XXIII	Piazza Organizzazione Mondiale 1 della Sanità Bergamo
	Presidio Ospedaliero Sant'Anna	Via Ravona, 20 Fermo della Battaglia - Como
TOSCANA	SOD Microbiologia e Virologia Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi - Firenze	Largo Brambilla, 3 – Firenze
	UO Virologia Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana	Via Paradisa, 2 - Pisa
	UOC Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese Dipartimento Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Siena	V.le Bracci, 1- Siena
PUGLIA	Azienda Ospedaliero- Universitaria Consorziale Policlinico – U.O.C. Igiene	Piazza Giulio Cesare, 11 - Bari
	ASL LECCE- P.O. V. FAZZI - U.O. PATOLOGIA CLINICA E MICROBIOLOGIA	Piazza F. Muratore 1, Lecce
SICILIA	ARNAS GARIBALDI P.O. NESIMA	Via Palermo, 636 Catania
	AZIENDA OSPEDALIERA VILLA SOFIA CERVELLO	Piazzetta Salerno, 4 Palermo
	P.O S.Elia ASP CALTANISSETTA	Via L. Russo, 6 Caltanissetta
	P.O. Giovanni Paolo II ASP RAGUSA	Tiralongo
VALLE D'AOSTA	Azienda Usl Valle D'Aosta - S.C. Immunematologia e medicina trasfusionale Ospedale Parini di Aosta	Ospedale Parini, Viale Ginevra, Aosta
UMBRIA	Laboratorio Azienda Ospedaliera di Perugia	S. Andrea delle Fratte, Perugia
P.A BOLZANO	Laboratorio Aziendale di Microbiologia e Virologia - Comprensorio Sanitario di Bolzano	Via Amba Alagi 5, Bolzano
P.A TRENTO	Laboratorio dell'Ospedale S. Chiara di Trento	Largo Medaglie d'oro, Trento
BASILICATA	A.O.R. San Carlo di Potenza Servizio immuno trasfusionale	Via P. Petrone, snc Potenza
FRIULI-VENEZIA GIULIA	Laboratorio Unico Giuliano Isontino	Via Galvani,1 Monfalcone
MOLISE	Laboratorio Ospedale Veneziale Isernia	Via S. Ippolito, 17
MARCHE	Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti Ancona	Via Conca, 71 - Ancona

Bibliografia

1. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020;25(10):2000180. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180
2. Whitehead S, Feibel C. CDC director on models for the months to come: 'this virus is going to be with us.' NPR.org March 31, 2020. <https://www.npr.org/sections/healthshots/2020/03/31/824155179/cdc-director-on-models-for-the-months-to-come-this-virus-isgoing-to-be-with-us>. Accessed April 18, 2020.
3. Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2007;13(10):1562-1564.
4. Yang L, Peng H, Zhu Z, et al. Persistent memory CD4+ and CD8+ T-cell responses in recovered severe acute respiratory syndrome (SARS) patients to SARS coronavirus M antigen. *J Gen Virol* 2007;88(Pt 10):2740-2748.
5. Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. *Emerg Infect Dis* 2020;26(7).
6. Poh CM, Carissimo G, Wang B, et al. Potent neutralizing antibodies in the sera of convalescent COVID-19 patients are directed against conserved linear epitopes on the SARS-CoV-2 spike protein. *bioRxiv* March 31, 2020. doi:10.1101/2020.03.30.015461
7. Greenland S, "Basic methods for sensitivity analysis of biases," *International Journal of Epidemiology*, vol. 25, no. 6, pp. 1107–1116, 1996.
8. Diggle DJ Estimating Prevalence Using an Imperfect Test, *Epidemiology Research International*, 2011 <https://www.hindawi.com/journals/eri/2011/608719/>
9. Duca G Sensibilità, specificità e valori predittivi dei test sierologici per Covid-19. *Epidemiologia e Prevenzione*, in stampa. <https://repo.epiprev.it/index.php/2020/04/17/sensibilita-specificita-e-valori-predittivi/#more-1168>
10. WHO Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection. <https://www.who.int/publications-detail/population-based-age-stratified-seroepidemiological-investigation-protocol-for-covid-19-virus-infection>).