

## **Reseberättelse CEN-möte Berlin**

**Mötet ägde rum i Berlin 150202-150204**

**Deltagare: Mario Pazzagli, Italien; Uwe Oelmüller, Tyskland; Karl Becker, Tyskland; Kurt Zatloukal, Österrike; Paola Turano, Italien; A. Leichtle, Schweiz; A. della Faille de Leverghem, Belgien; Lena Morgan, Sverige och H. Lyon, Danmark. Sekreterare från DIN: Lena Krieger  
Svensk Spegelkommitte: TK331  
Svenska deltagare var jag och Lena Morgan från SIS.**

### **CEN/TC 140/WG 3 "Quality management in the medical laboratory"**

Eftersom mötet började redan klockan 09.00 så åkte jag till Berlin med flyget 19.15. Det blev en något stressad bilresa ned eftersom jag jobbade först. Åkte i god tid från jobbet men snöstorm och ett antal olyckor efter vägen gjorde att jag kom i sista sekund till incheckningen. Allt ordnade dock sig, pust! Hade även denna gång bokat Hotell Ellington som jag checkade in på runt halv tio.

## **2 February 2015**

### **1 Opening of the meeting**

Mötet öppnades av John James, Lena Krieger var på ett annat möte och deltog på eftermiddagen.

### **2 Adoption of the agenda N 134**

Agendan godkändes.

Vi kom in på hur långt molekylärdokumentet har kommit i processen. De är inskickade till DIN, de är nu under granskning, ska sedan översättas (detta gör Lena Krieger). Sedan ska de ut för röstning igen och vid godkännande ska de ut för publicering. Bloddokumentet och dokumentet för metabolomics ligger lite efter i processen jämfört med vävnadsdokumentet. Lena Krieger tror att alla nio dokumenten som vi har borde vara klara i oktober.

Vid en teknisk specifikation krävs endast att den finns tillgänglig på ett språk. Om det är en standard krävs det tre språk. Våra molekylärdokument är en teknisk specifikation så alltså ett språk räcker.

En följdfråga från bla Uwe och Mario blev hur vi marknadsför att dessa dokument finns. Marknadsför vi själva när vi är på olika slags möten, kongresser eller föreläser?? SPIDIA kan ju tex göra pressrealising, TC212 kan också vara med och marknadsföra.

### **3 Report of the last meeting N \*\***

Ingen rapport lämnades

### **4 Discussion of new projects**

Uwe presenterade kommande project som kan vara intressanta att jobba vidare med och eventuellt skriva tekniska specifikationer för:

-UK TSB(STRATAFix)- Projekt angående vävnadscancer diagnostik.

De jobbar bland annat med att finna alternativa metoder till formalin fixering och studier på finnålsbiopsier FNA(fine-needle aspiration). 30% av dessa orsakar diagnostiska problem.

Resultat från dessa studier förväntas vara klara Q4/2016. Fler experter behövs för detta projekt tex UK. Tekniska specifikationer kan sedan skrivas för FNA och RNA, DNA och eventuellt protein. Dessa dokument kommer i såfall att hamna under denna arbetsgrupp.

#### CD-Lab Projekt Austina (Graz)

Detta projekt handlar också om FNA, detta projekt förväntas vara klart 2016/2017. Detta kommer troligen leda till standardiseringsarbete i framtiden.

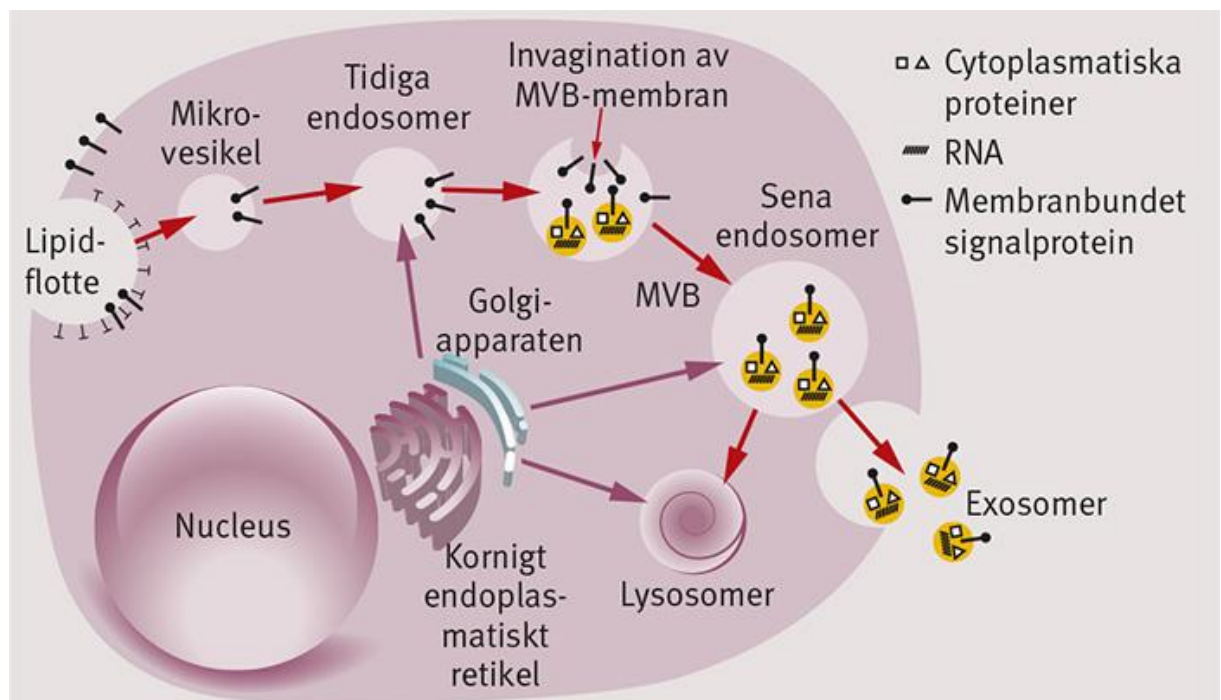
#### CANCER ID

Projektet leds av Bayer och 12 till läkemedelsföretag. Det handlar om vätskebaserad provtagning/biopsier. Tre pågående studier:

- CTCx cirkulerande tumörceller (DNA, RNA, proteiner och levande celler). I denna studie är man ute efter att hitta cirkulernade tumörceller från en modertumör som tex bröstcancer. Om en metastas sätter sig i lungan så ska den en dock behandlas ur medicinskt perspektiv som en bröstcancer. Detta

prov kan tas genom blodprov eller genom att sätta in en "provplatta" i patientens ven där cirkulerade tumörceller fäster. Man gör sedan en "gene expression analysis" för att på bästa sätt kunna behandla patienten. Totalt 3000 patienter ingår i studien och förväntas vara klart om fyra år, men om två år kan resultat börja visas.

- Circulating cell-free DNA
- Exosomer Alla celler i kroppen har förmågan att frisätta extracellulära vesiklar, som fungerar som budbärare i kroppen. Betydelsen av exosomer vid både hälsa och sjukdom börjar nu successivt klargöras, och kliniska applikationer i diagnostik och terapi är i utvecklingsfas. Vid detta projekt vill man klargöra hur exosomers protein- och RNA-innehåll ska kunna användas som biomarkörer vid, t ex olika former av cancer. Qiagen är med i detta projekt som förväntas vara klart Q4 2016. Se bild nedan hur exocomer bildas ( bilden tagen från läkartidningen nr 46,2013)



#### CBmed biomarker center (COMETKI)

Detta projekt stöds av den Österrikiska staten. Här ska man se på vävnadsbiopsier och liquid biopsier. Idag när man letar efter cancer celler så snittar man ju en tumör/organ "platt" men en tumör är ju heterogen och hur kan man då förbättra diagnostiken. Man vill ha en 3D bild/prov att jobba med. Projektet ska startas 2018 och kommer troligen vara klart någon gång mellan 2020-2023.

### Saliv DNA analys

Nytt fält där det sker en stor utveckling med många nya tester. Man kan tex mäta steroider på detta sätt. Mycket sker här och många "gör det självtest" finns på marknaden. Standarder måste skrivas men för det krävs fler experter som kan området.

### NGS Next Generation Sequencing

Inom detta område har det skett mycket bara de senaste åren. Användningen av NGS har ökat mycket pga att priserna på analyserna har sjunkit drastiskt. I Österrike har staten dock slutat rekommendera denna analys för patientprover. Det upptäcktes att när man skickade samma prov till flera olika labb som utförde NGS så fick man många olika agens som svar. Här behövs standarder och inte minst måste man kunna använda sig av all den informationen som man får genom sekvensering. Bioinformatiken kommer in här som en viktig faktor. Och framför allt kopplingen mellan biologin och informatiken. Standard inom detta område ligger 2-4 år fram i tiden.

### Urin

Även här kan man mäta cirkulerande tumör celler(RNA, DNA och protein), transomalt RNA och exosomes RNA.

### Spinal fluid

### Metagenomics

### Pathogens

Visst arbete påbörjat i ISO TC212 WG 4.

En man från tyskland(fick ej med namn) berättade om ett pågående projekt där man kvantifierade genom av influensa, CMV och TBC. Mannen var också intresserad och hade delvis påbörjat arbete för att se hur den preanalytiska fasen påverkade resultatet av kvantifieringen. John James bjöd in honom att föreläsa på kommande WG3 möte.

### **3 Februari 2015**

Morgonen började med Plenarmöte, mitt första. Jag hade lite svårt att hänga med i alla diskussioner och var glad att Lena Morgan satt vid min sida som kunde förklara för mig. Mötes anteckningarna finns i bilaga 1.

#### **Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for e.g. frozen tissue**

Peter tillsammans med Owe, James, Carl and Kurt gick igenom alla kommentarerna igen och ändrade i alla FFPE dokumenten.

#### **4.5 Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for N 133 pre-examination processes for metabolomics analyses in urine, plasma and serum**

Paula, jag och två experter från tyskland gick igenom kommentarerna som kommit in. Vi fick allt fixat utom formuleringen av metabolite och metabolomic, Paulo skulle söka vidare bland litteraturen och se om de hittade hur de ska definiera det. Vi gick även igenom det annexe som Paula hade skrivit, vilket såg bra ut. Hon skulle endast tydliggöra spektrofotometer resultaten så skillnaden mellan de olika resultaten skulle bli tydligare för de som inte är vana att granska dessa data.

### **4th February 2015**

Vi fortsatte att gå igenom tissue dokumenten. Först gick vi igenom de ändringar som gjordes igår för att se att inte nya fel hade byggts in. Frågan är sample, primary sample, specimen.

De finns även vissa rättningar som måste göras i bloddokumenten men dessa har redan gått iväg för röstning i tre månader. Efter det kan ändringar göras, är det

endast editorial ändringar behövs inget mer göras. Men är tekniska ändringar måste dokumenten ut för röstning igen.

Vi upptäckte ett fel i 6.6.3.2 i FFPE tissue-RNA dokumentet. I RNA isolerings proceduren hade någon lagt till ett "optimal" steg som inte alls stöds av experterna eftersom det inte är optimalt för preparering av RNA. Vi tog bort hela det steget.

### **Diskussion:**

Det som gav mig mest på detta möte var Uwes diskussioner om kommande projekt, där lärde jag mig en hel del ny faktakunskap. Annars kändes det som om detta möte handlade mycket om att granska dokument som vi redan granskat klippt och klistrat i tusen gånger förr. Det är ju såklart därför vi är där. Dock är jag förvånad över hur man vid granskning kan missa viktiga detaljer och att så många av oss som inklusive mig kunde missa samma saker. Tur att Michael från Sverige hittade dessa fel och lämnade in dem, synd bara att många av dokumenten redan hade gått vidare i processen redan. Förhoppningsvis har alla inblandade lärt sig något av detta. Något jag också tar med mig är hur komplex vägen till ett färdigt dokument är och hur många steg som ingår i processen. Dock tycker jag vägen blir klarare för varje möte jag deltar i och ser redan fram till nästa.

**Kommande möten:** Ett möte som kommer att beröra molekylärdokumentet blir i november och kommer äga rum i Florence.

Gävle 2015-03-09

Linda Lindh  
Mikrobiologen Gävle sjukhus

## Bilaga 1

**Draft agenda  
of the 29<sup>th</sup> plenary meeting of CEN/TC 140 “In vitro diagnostic medical devices”  
on 2015-02-03 from 9:00 a.m. to 2:00 p.m. in Berlin at DIN, Room 180/181  
Mina anteckningar i rött!!**

### *Agenda items Documents*

1 Welcoming and opening of the meeting (9.00 a.m.)

2 Roll call of delegates

Alla 19 deltagare presenterade sig.

3 Adoption of the agenda CEN/TC 140 N 1002

Godkändes

4 Appointment of the Drafting Committee

5 Approval of the report of 28<sup>th</sup> meeting and follow-up of actions

CEN/TC 140 N 948

6 Report of the Secretary and/or the Chairman CEN/TC 140 N 1003

7 Report of the Convenors of the Technical Committee Working Groups:

7.1 WG 3

J. James förklarade att vi under gårdagen när vi gick igenom FFPT RNA hittade en del fel som måste ändras i flera av molekylärdokumenterna. Lena Kriger genomförde en röstning om vi alla på plenarmötet godkände att dessa ändringar gjordes. Ingen var emot detta. Så den kan nu gå vidare i processen.

7.2 WG 5

7.3 Conclusions of these reports and actions to be taken

8 Följande dokument är ”active work items”:

8.1 Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for blood — Isolated circulating cell free DNA from plasma

8.2 Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for blood — Isolated genomic DNA

8.3 Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for venous whole blood — Isolated cellular RNA

8.4 Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for snap frozen tissue — Isolated RNA

8.5 Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for snap frozen tissue — Isolated proteins

8.6 Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for FFPE tissue — Isolated DNA

8.7 Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for FFPE tissue — Isolated proteins

8.8 Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for FFPE tissue — Isolated RNA

8.9 Molecular in vitro diagnostic examinations — Specifications for pre-examination processes for metabolomics analyses in urine, plasma and serum

## 9 Possible future work items:

Uwe gick presenterade nya project som kan vara av intresse för vår arbetsgrupp WG3 att ta arbeta med framtiden, eventuellt nya tekniska standarder. De handlar till stor del om molekylärbiologi/patologi. Se anteckningar från den 2 feb.

J.James berättade om sperma projektet och var det står nu, vi behöver fler experter som kan jobba med detta. Italien, UK är mycket intresserade av detta projekt. NWP måste påbörjas.

En deltagare berättade i samband med Owe's presentation att de jobbat mycket patogena bakterier o virus för att se på metoder för bra kvantifiering av deras genom. Man har i huvudsak jobbat med Influenta, CMV och TBC. Man har även tittat på den preanalytiska fasen. Resultatet på deras studie blir klar i maj och plenarmötet önskade att han kan redovisa sitt projekt på nästa WG3 möte som blir i Florens i november.

### 9.1 New Work Item Proposal on

Haematology — Determination of the concentration of total haemoglobin in blood — Reference methods

J. Neukammer från Tyskland presenterade Hb-projekt.DIN 58 931 Determination of Hb in blood.

Lena Morgan framförde att Sverige stöder ideen och letar experter som kan delta i arbetet. Positiva till förslagen: Sverige, tyskland, Turkiet, UK (alla närvarande länder utom Frankrike) Negativa till förslagen: Frankrike vill börja med en PWI.

### 9.2 Other future projects CEN/TC 140 N \*\*\*

## 10 Systematic Reviews

.

## 11 Revisions

Lena Krieger gick igenom document som har reviderats på begäran av bla EU.

11.1 EN ISO 17511:2003, In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in biological samples — Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials

11.2 EN ISO 15195:2003, Laboratory medicine — Requirements for



reference measurement laboratories

På ISO WG 2

11.3 EN ISO 15197:2013, In vitro diagnostic test systems — Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus

Revision of Annex ZA

11.4 EN ISO 23640:2013 In vitro diagnostic medical devices — Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents

Revision Annex ZA

11.5 CEN ISO/TS 22367:2010, Medical laboratories — Reduction of error through risk management and continual improvement (ISO/TS 22367:2008, including Cor 1:2009)

12 Revision of IVD-Directive – consequences for CEN/TC 140

(J. Rodriguez, EDMA)

Regulering av genetiktest, inte riktigt klart hur det ska regleras IVD

12.1 Evaluation of Standards in CEN/TC 140 under the IVD-Directive

(J. Rodriguez, F. Spitzenberger, M. Thein)

13 Standards work of other Technical Committees of CEN, CENELEC, ISO or IEC which is of interest to CEN/TC 140

13.1 ISO/TC 212

Representanter önskar Lena Krieger U. Oelmueller, och /eller J.James

Detta ska leda till bättre samarbete mellan TC 276, TC 212 och TC 140. Viktigt att man inte gör samma arbeten i de olika grupperna. Sverige är inte med i ISO/TC276

13.2 ISO/TC 276

Här behöver också ett bättre samarbete mellan grupperna.

Lena även sekreterare för denna grupp, har tagit över från en kollega.

13.3 Information on new Liaisons

EDMA, EFLM, EPBS, ESP

(A. della Faille de Leverghem)

14 Preparation of the next meeting (date, venue, home work)

IVD-direktion diskussion, möte nästa år, Lena Morgan kollar möjlighet om det går att hålla i Sverige. Första veckan i feb 2016

15 Any other business

POC dokumentet har blivit suspenderat pga konflikt. Nuvarande dok är gammalt, ändrar endast referens till 15198, låter dok leva tre år till.

15189 har kommit ut i en annan version 2014, där några små förändringar har gjorts.

16 Approval of decisions

17 Closure of the meeting

Mikael Thien avslutade mötet

