

出國報告(出國類別：出席研討會)

參加 2017 年第 25 屆細胞治療協會年會與 IPRF
基因治療與細胞治療工作小組面對面會議
-英國倫敦

研討會出國報告
25th ISCT 2017
- England

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳美方 高級審查員

派赴國家：英國

出國期間：106 年 5 月 1 日 至 106 年 5 月 8 日

報告日期：106 年 7 月 5 日

壹、 摘要

第 25 屆國際細胞治療協會於英國倫敦舉行，本次參與協會的約有六十個國家，人數約有 1600 人，分別來自學界、政府機關與產業界。國際細胞治療協會提供產官學的溝通平台，在會議中，學界與產業界報告創新的研發成果或臨床試驗結果，而政府法規部門則陳明審查流程與重點。本次研討會的議題主要焦點在於 T 細胞的免疫療法 (T Cell Immunotherapy) 不僅應用在血液類癌症與自體免疫疾病，並且試圖擴展至固體癌(solid tumor)的應用，目前在動物的試驗已有初步療效的驗證。關於細胞的種類，一般常見是自體細胞(如周邊血細胞)移植，但已有案例擴展到異體 T 細胞，試圖商業化細胞的產品。另一討論的重點是控管細胞治療嚴重的不良反應，以期使療程能繼續，增加治療的成功率。

關於細胞品質控管這一面，細胞治療的製備常使用動物來源的血漿，但其外來物質的污染與管控常是需要花費大量檢驗與管控，目前有趨勢是將 Human Plate Lysate 引進細胞的製程，已經有 GMP 等級的 Human Plate Lysate 在市面上販賣。另外，關於細胞製程與管控所需要的費用常是相當昂貴，故降低製程的費用亦是本次研討會討論的重點之一。

關鍵字: T 細胞的免疫療法 (T Cell Immunotherapy)、基因修飾(Genetic Modification)、癌細胞免疫療法(Cancer Immunotherapy)、異體細胞治療 (Allogenic Cell Therapy)、人血小板裂解物(Human Platelet Lysate)

目次

壹、 摘要.....	2
貳、 目的.....	4
參、 過程紀要.....	4
肆、 心得與建議事項.....	24
伍、 工作照片.....	25
附件.....	27

貳、 目的

本次研討會是產官學的溝通平台，參與本次研討會可以了解最新的細胞基因治療發展現況以及臨床試驗的結果，並且與其他法規單位討論細胞治療與基因治療的管理及審查。

參與本次研討會，認識在業界有經驗的研發人員及法規單位資深的審查人員，未來可以考量與專業人士保持長期連絡關係，尤其是細胞治療與基因治療的發展日新月異，而台灣的起步與發展相對是較晚的，故有經驗專家意見將有助於日後審查或法規政策研擬之參考。

參、 過程紀要

時間	行程
5月1日	啟程：台北-英國倫敦
5月2日	出席 IPRF 基因治療工作小組會議 研討會場地:歐盟辦公室
5月3日	出席 國際法規展望 (Global Regulatory Perspectives) 的會議
5月4-6日	出席第 25 屆國際細胞治療協會 5月4日參加 IPRF 細胞治療工作小組會議
5月7-8日	回程:英國倫敦-台灣台北

研討會共 5 天，其重要內容摘要如下：

第 1 天(106 年 5 月 2 日): IPRF 基因治療工作小組面對面會議

一、修訂 **Expectations for Bio distribution (BD) Assessment of Gene Therapy (GT)Products**

與會法規單位：歐盟(EMA)、美國食品藥物管理署(US FDA)、瑞士藥物監管局(SWISSMEDIC)、日本的獨立行政法人醫藥品醫療機器總和機構(PMDA)、澳洲醫療用品管理局(TGA) 與台灣食品藥物管理署(TFDA 與 CDE)

內容摘要：

基因治療不須傳統上的藥物動力學檢測，但須在進入臨床試驗前在動物上進行單一劑量(single dose)的生體分布試驗(Biodistribution)。目前除了歐盟與美國食品藥物管理署有明確的指引(guideline)，PMDA、TGA、SWISSMEDIC、都沒有明確的指引。目前在設計生體分布試驗有以下建議：

- Use the intended clinical gene therapy in the final formulation proposed for the clinical trial because changes in the final formulation may alter the BD profile.
- Use the anticipated clinical ROA if feasible, or justify the ROA employed.
- Inclusion of both genders or justify the use of a single gender.
- Use the adequate numbers of animals per gender per group per sacrifice time point.
- Aspects of the animal test system that might influence or compromise vector distribution and/or persistence, such as the animal age, physiologic condition, and potential capacity to mount an immune response against the administered vector and/or transgene product.
- Inclusion of a vehicle control group and at one group of animal that receives a clinically relevant dose level. Additional maximum feasible dose provide dose dependent information and collection of

tissues biofluids from the additional groups is a decision based on the particular study being conducted, as well as other factors.

- The sampling time points should reflect the expected time of peak vector detection and later time points to evaluate clearance of vector sequences from tissues over time. The duration of the study should continue until there is no signal detection or until a long term signal plateau phase is reached.
- The BD assessment can be a component of another study (i.e. POC or safety study). A combined BD-toxicity study may allow to correlate safety and activity findings.
- At a minimum, tissues/biofluids to collect include: blood, injection site(s), gonads, brain, liver, kidneys, lung, heart, and spleen. Consider other tissues for evaluation (e.g. cerebrospinal fluid, draining lymph nodes, bone marrow, eyes, contralateral sites, etc), depending on the vector type, transgene, ROA, disease, and other factors. In some case, where a system exposure is not expected or no leakage from the site of administration can be demonstrated, a limited BD analysis is acceptable.
- Use a method of tissue/biofluid collection that minimizes the potential for contamination (which should be documented).
- Use a quantitative, sensitive assay to analyze the sample (which should be documented).

第 2 天參加國際法規展望(Global Regulatory Perspectives) 的會議

演講者: 歐盟(EMA)、美國食品藥物管理署(US FDA)、日本的獨立行政法人醫藥品醫療機器總和機構(PMDA)、澳洲醫療用品管理局(TGA) 與台灣醫藥品查驗中心(CDE)資深審查員與業界的演講者

內容摘要:

本次探討的主題是基因修飾(Genetic modification)的審查與管理，美國第一個基因治療的臨床試驗申請案是西元 1989 年，直到目前約有 1000 件案件，仍在執行的約有 600 件，而在西元 2008 年有第一件基因修飾的臨床試驗申請案，審查重點主要著重在安全性的評估，包括 genomic DNA cleavage 在標的器官或其他器官，DNA 的分布(Translocations)，免疫原性(Immunogenicity)等。選擇合適的動物物種用以預測和評估基因治療的產品亦是很重要。關於免疫原性，目前可以用 in silico methods(BowTie2, BFAST)找出 homology to targeting sequence 或是利用生物化學的方法(SELEX, Cutting degenerate target libraries, DiGenome and Circle)。

目前歐盟核可的細胞治療與基因治療案件如下，基因治療有4件，分別為**Glybera**、**Imlygic**、**Zalmoxis**、**Strimvelis**，詳細資料如表一：

表一：歐盟已核可的先進醫療產品

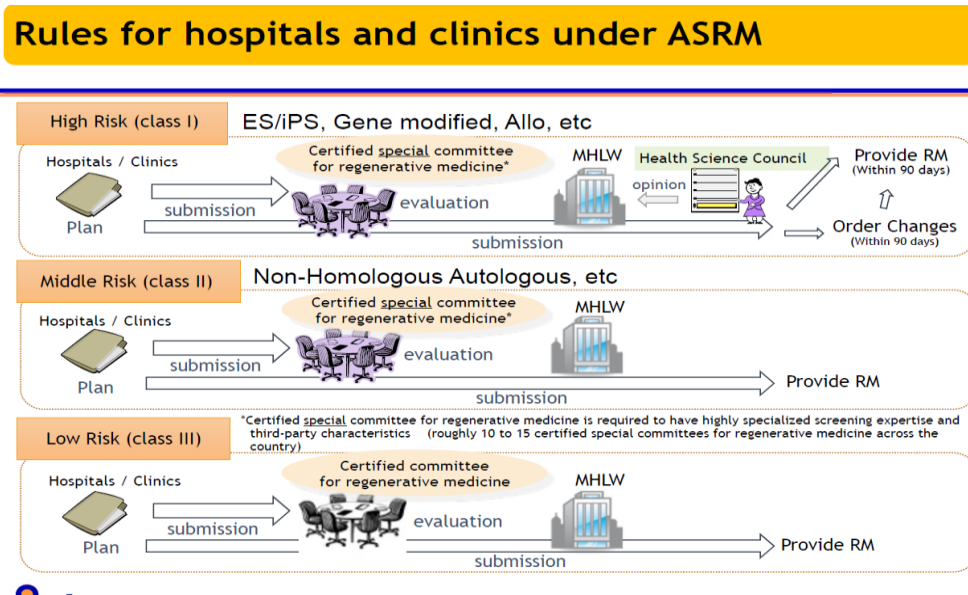
Approval	Product	Company		Indication
2009	Chonfro-Celect	Autologous Articular cartilage derived chondrocytes	Tigenix	Cartilage defects of the knee
2012	Glybera	human lipoprotein lipase (LPL) gene variant LPLS447X in a vector.	UniQure	Lipoprotein lipase deficiency
2013	MACi	matrix-applied characterised autologous cultured chondrocytes	Vericel	Cartilage defects of the knee
	Provenge	autologous antigen presenting cells (APCs) and the protein called PAP-GM-CSF	Dendreon	Prostate cancer
2014	Holoclar	autologous human corneal epithelial cells	Chiesi	Limbal stem cell deficiency
2015	Imlygic	Genetically modified herpes simplex	Amgen	Unresectable melanoma

		virus type 1 produce GM-CSF		
2016	Zalmoxis	allogeneic T cells genetically modified with a retroviral vector encoding for a truncated form of the human low affinity nerve growth factor receptor	MioMed	High risk hematological malignancies
2016	Strimvelis	autologous CD34+ retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence	GSK	ADA-SCID

日本主要的細胞治療分為三級(圖一)，風險最高的是第一級，例如是 iPS 細胞，異體移植，有經過培養的細胞；風險中間的是第二級，主要是自體細胞，非均性(non-homology)的成體幹細胞，而風險最低的是第三級，主要是自體的成體細胞。風險等級的認定需要經過再生醫療的審議會(Certified special committee for regenerative medicine)決定，第三等級的可以醫療技術管理，直接在醫院執行。第一等級的需要經過 PMDA 的技術性審查，認可後才可實行。關於近期第一等級的基因治療臨床試驗申請案如表二與表三所示。其中 ex vivo GT clinical trial 主要是指從病人身上取出來的細胞有經過體外基因的修飾，再輸回病人體內；而 in vivo GT clinical trial 是指直接將基因以載體(vector)的方式直接輸入病人體內，沒有再作取出的動作。一般而言，基因治療在執行臨床試驗都會進行非臨床的生體分布試驗，日本執行狀況如表四。目前日本上市的再生醫療產品有兩件：

- (1) TEMCELL (Allogeneic bone marrow mesenchymal system cells(MSCs) for graft versus host disease(GvHD))
- (2) HeartSheet(Autologous skeletal myoblast derived cell sheet for serious heart failure due to ischemic heart disease)。

圖一. 日本再生醫療的分級



表二. 日本 ex vivo 基因治療臨床試驗申請案

Recent ex vivo GT Clinical Trials Notifications

					(2002-Feb 2017)	
Sponsor	Disease or Condition	Planned No. of Pts#	Vector/Gene Introduction	Classification/MOA		
2017	Industry	ALL	21	RV/ex vivo	CAR-T	
2016	Industry	traumatic brain injury	52 (US & Japan)	Plasmid/ex vivo	Allo MSC	
2015	Industry	DLBCL	?	LV/ex vivo	CAR-T	
2015	Industry	ALL	?	LV/ex vivo	CAR-T	
2015	Academia	solid malignant tumor	12	RV/ex vivo	hTCR	
2014	Academia	solid malignant tumor	12	RV/ex vivo	hTCR	
2014	Academia	AMD	6 (1 performed)	Plasmid/ex vivo for iPS	RPE sheet	##
2014	Academia	Lymphoma	9	RV/ex vivo	CAR-T	##
2013	Academia	esophageal cancer	Withdrawn	RV/ex vivo	hTCR	##
2013	Academia	AML	9	RV/ex vivo	hTCR	##
2012	Academia	X-CGD	5	RV/ex vivo	enzyme expression	##
2013	Academia	LCAT deficiency	3	RV/ex vivo	enzyme expression	##
2009	Academia	esophageal cancer	10	RV/ex vivo	hTCR	##
2009	Academia	GVHD	5 to 10	RV/ex vivo	immunomodulation	##
2007	Industry	GVHD	9	RV/ex vivo	immunomodulation	
2002	Academia	X-SCID	Withdrawn	RV/ex vivo	X-SCID	##
2002	Academia	ADA SCID	4	RV/ex vivo	ADA	##

#:according to press releases
##: trial not registered for marketing authorization

表三: 日本 in vivo 基因治療臨床試驗申請案

Recent in vivo GT Clinical Trial Notifications (excl. research-only trials)

Recombinant Vectors (as of March 2017)					
Sponsor	Disease or Condition	Planned No. of Pts#	Vector/Gene Introduction	Classification/MOA	
2017 Industry	solid malignant tumor	?	Ad5/in vivo	oncolytic	
2015 Industry	Japanese Cedar allergy	66	Plasmid/in vivo	antigen expression	
2015 Industry	melanoma	?	HSV/in vivo	oncolytic	
2015 Academia	solid malignant tumor	?	Ad5/in vivo	oncolytic	
2015 Industry	mesothelioma	?	Ad5/in vivo	oncolytic	
2014 Academia	chronic heart failure	?	Plasmid/in vivo	growth factor expression *	
2014 Academia	intermittent claudication	?	SeV/in vivo	growth factor expression	
2014 Academia	glioblastoma	?	HSV/in vivo	oncolytic	
2012 Industry	primary lymphedema	?	Plasmid/in vivo	growth factor expression *	
2012 Industry	CMV infection	?	Plasmid/in vivo	antigen expression	
2007 Industry	critical limb ischemia (CLI)	?	Plasmid/in vivo	growth factor expression	
2003 Industry	CLI/Buerger's disease	?	Plasmid/in vivo	growth factor expression *	

*:same product for different indications
#:according to press releases

Non-Recombinant Mutant Vectors

Sponsor	Disease or Condition	Planned No. of Pts#	Vector/Gene Introduction	Classification/MOA	
2015 Industry	solid malignant tumor	6	HSV/in vivo	oncolytic	

Source: National Institute of Health Science <http://www.nihs.go.jp/mtgt/section-1/prtcl/prtcl-jn.html>
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency with modification

表四: 日本基因治療臨床試驗申請案執行生體分布的例子

Examples of non-clinical BD studies

Virus/Plasmid	MOA	Administration Site	No. of Species	BD study with Systemic Admin	Detection Method
Virus	oncolytic	Local	1	Yes	qPCR
Virus	oncolytic	Local	1	No	qPCR
Virus	oncolytic	Body Cavity	1	Yes	qPCR
Virus	oncolytic	Local	1	No	qPCR
Virus	oncolytic	Local	2	No	qPCR
Virus	growth factor expression	Local	2	Yes (1)	qRT-PCR
Plasmid	antigen expression	IM/SC	1	No	qPCR
Plasmid	antigen expression	IM	1	No	qPCR
Plasmid	growth factor expression	Local	1	No	qPCR
Plasmid	growth factor expression	IM (Local)	2	No	qPCR
Plasmid	growth factor expression	IM (Local)	2	Yes (1)	qPCR

A distinct BD study may be required for a different indication if administration sites are substantially different.

IPRF 細胞治療工作小組面對面會議

討論 General Principles to Address the Nature and Duration of Follow-up For Subjects of Clinical Trials Using Cell Therapy Products

與會法規單位： 歐盟(EMA)、美國食品藥物管理署(US FDA)、瑞士藥物監管局(SWISSMEDIC)、日本的獨立行政法人醫藥品醫療機器總和機構(PMDA)、澳洲醫療用品管理局(TGA) 與台灣食品藥物管理署(TFDA)

內容摘要：

主要討論細胞治療後續安全性的追蹤，會中特別說明本次所談的後續追蹤排除基因修飾過的細胞。主要追蹤的時間與項目是根據細胞的種類與製程而定。一般而言，異體細胞會誘導免疫原性(Immunogenicity)而產生移植體對宿主細胞排斥，而經繼代培養的細胞可能改變其性質，其追蹤的項目較多且追蹤的時間較長。相似細胞產品的臨床經驗文獻可參考的價值較低，因為通常在細胞的製程描述較少且不詳細，很難在臨床上比較。但是非臨床動物的資料可參考的價值較高，如細胞的分布與致癌性等。長期追蹤的時間與項目也和各地法規單位的審查經驗相關，若是一地對間葉幹細胞的審查經驗充足，經由風險評估也許後續追蹤僅一年，但若是審查經驗較有限，也許後續追蹤的項目與時間就會拉長。

第三天至第六天的研討會內容，主要重點可摘錄為下面五點：

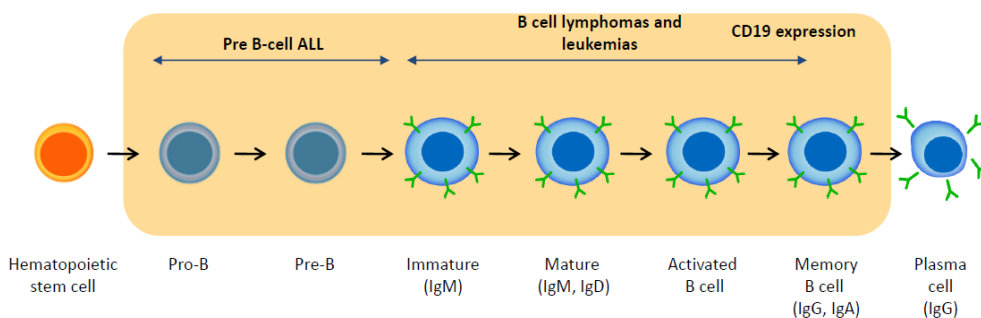
一. 關於基因修飾臨床試驗突破性的結果報告

本次的大會主要有許多團體報告所執行的臨床試驗結果，都有突破性的發現。例如治療急性淋巴癌，研究發現表面抗原 CD19 是大部分 B 細胞癌症會表現的 marker，利用 CD19 CART 與 bispecific mAb(binatumomab)臨床療效相比較(ph B- cell ALL,收納第一次復發 \leq 12 個月的病人)，CD19 CART 的 CR rate(clinical response rate) 約為 70-90%，而 binatumomab 約有 36-43%(人數 271)，一般化療的 CR rate 僅約為 16%(人數 134)，故其療效可說是相當顯著。

圖二:表面抗原 CD19 是 B 細胞癌症重要的標記

CD19: An ideal tumor target in B-cell malignancies

- CD19 expression is generally restricted to B cells and B cell precursors
 - CD19 is not expressed on hematopoietic stem cells
- CD19 is expressed by most B-cell malignancies
 - CLL, B-ALL, DLBCL, FL, MCL
- Antibodies against CD19 inhibit tumor cell growth



ALL, acute lymphoblastic leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma.

Scheuermann RH, et al. *Leuk Lymphoma*. 1995;18:385-397.

表五：對於 B 細胞急性淋巴癌臨床療效比較

Efficacy of CD19 CARs for B-cell ALL

Study	Population	Efficacy
Penn/CHOP	30 pts (25 peds, 5 adults) with r/r B-cell ALL Median age 14, 73% ≥ 2 relapses, 60% had prior HCT	CR 90% (73% MRD-) 6-mo OS: 78% 6-mo EFS: 67%
FHCRC	29 adults with r/r B-cell ALL	CR 93% (86% MRD-)
MSKCC	16 adult pts with r/r B-cell ALL Median age 50, 44% failed ≥ 2 prior salvage regimens, 25% had prior HCT	CR 88% (75% MRD-) 70% bridged to allo HCT
NCI	21 children/young adults with r/r B-cell ALL 30% primary refractory, 40% had prior HCT	CR 70% (60% MRD-)
ELIANA – first multicenter, global registrational trial	57 children/young adults with r/r B-cell ALL Median age 12, median 3 prior lines of therapy (range 1-8), 56% had prior HCT	CR/CRi 82% (all MRD-) 6-mo OS: 89% 6-mo RFS: 60%

Likely FDA approval by end of 2017 for CTL019 for relapsed/refractory pediatric B-cell ALL

表六：比較 CD19 CART 細胞治療與單株抗體(blinatumomab)臨床試驗的結果

Comparison of clinical outcomes with CD19 CAR T cell therapy and blinatumomab

	CD19 CAR	Blinatumomab
Outcomes in ALL		
CR rate	70%-90%	36% - 43%
MRD negative CR	60%-100%	76%
6-month EFS	70%-90%	32%
Median OS	70%-89% at 6 months	6.1 - 7.7 months
Severe CRS	50%	5%
Severe neurologic toxicity	15%	9% - 15%
Outcomes in NHL		
ORR	67%-82%	43%-69%
CR	54%	19%-37%
Median PFS	59% at 6 months	3.7 months
Median OS	Not reached	5 months
Severe CRS	13%	0
Severe neurologic toxicity	28%	20%

表七:比較化學治療(Chemotherapy)與單株抗體(Binatumomab)的臨床
 效益與安全性的結果

Results

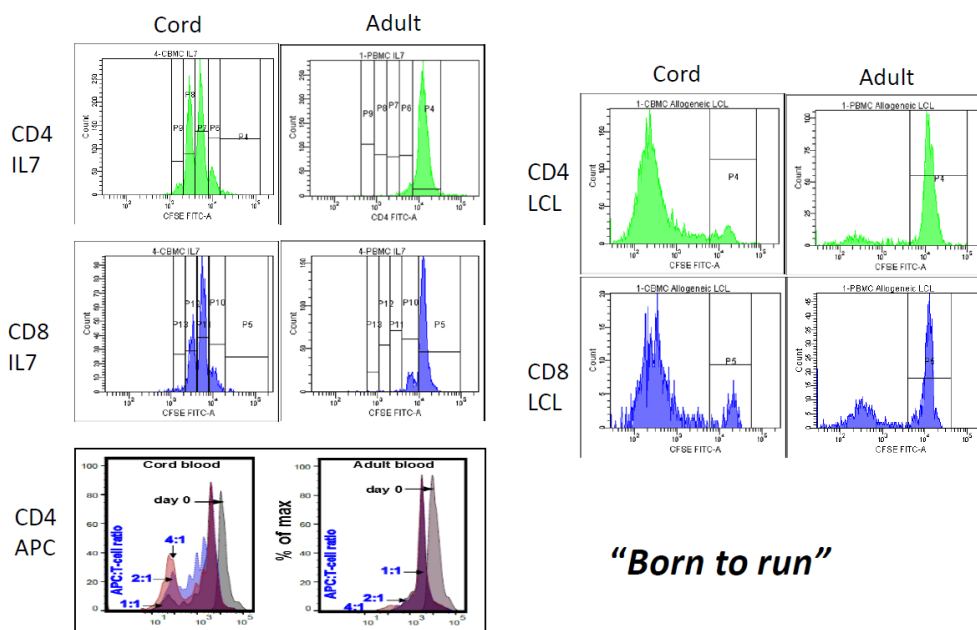
Efficacy Outcome	Blinatumomab (N=271)	Chemotherapy (N=134)	P value
Median OS	7.7 months	4 months	.01
6-month EFS	31%	12%	<.001
CR	34%	16%	<.001
Duration of remission	7.3 months	4.6 months	
Safety Outcome			
Any \geq Grade 3 AE	87%	92%	
Neutropenia	37.8%	57.8%	
Infection	34.1%	52.3%	
CRS	5%	0	
Neurologic	9%	8%	

二. 異體 CART 細胞治療的臨床試驗

另一類的討論重點為 CART 細胞治療療效顯著，但是目前礙於個人使用，是否有可能是使用異體細胞，而將其商業化？目前，有研究者嘗試利用臍帶血的 T 細胞，來治療嬰兒的急性淋巴癌，並且收納條件經由骨髓移植但是失敗的案例。研究發現臍帶血的 T 細胞表現與成人的周邊血取出的 T 細胞表面抗原的呈現量(profile)不同，更具活性。若是成功將臍帶血 T 細胞進行重組 CD4⁺的，移植入病人體內，其死亡率為 9 \pm 5% (n=61)；若沒有成功進行重組的，其死亡率為 49 \pm 11% (n=28)，p=0.001，所以在統計上是有意義的。研究者試圖以臍帶血的 T 細胞移植作為同體細胞移植與異體細胞移植的橋樑，而使 CART 成為可以商業化的產品而非僅是個人化的醫療。

圖三:臍帶血的細胞表面抗原分布

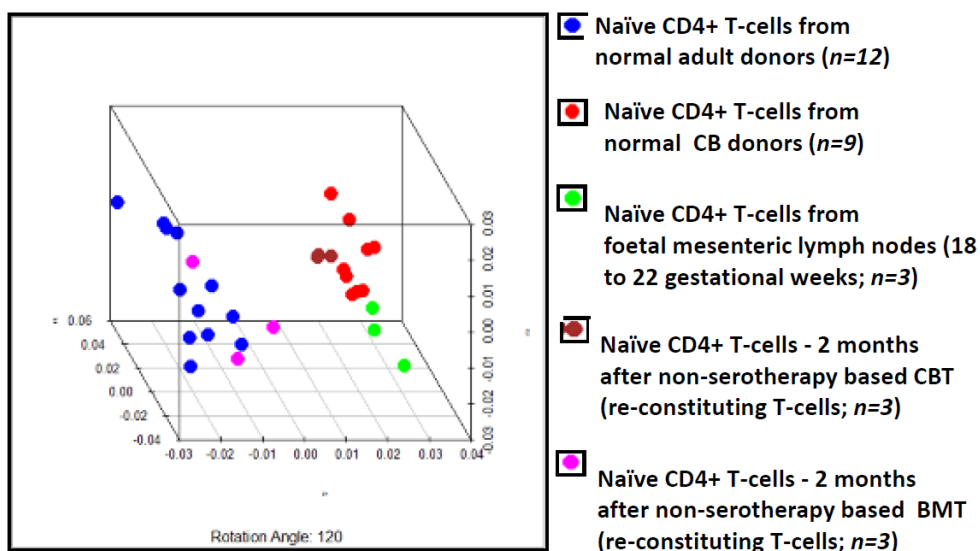
CB T-cells proliferate much faster than PB T-Cells



"Born to run"

圖四:臍帶血與新生兒和成人的 T 細胞比較

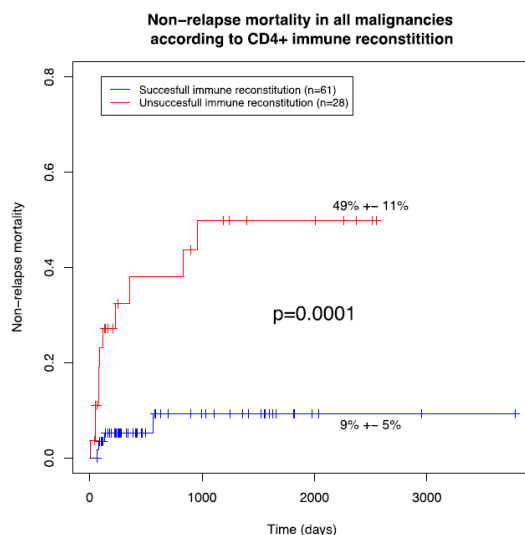
Normal donor CB T-cells and re-constituting T-cells after CBT have a "foetal T-cell" like gene expression profile, in contrast to re-constituting T-cells after BMT, which appear similar to normal adult donors: **"Neonates are not small children!"**



圖五：臍帶血 T 細胞重組 CD4⁺治療 TRM 的致死率比較

CD4 reconstitution <100 days and TRM

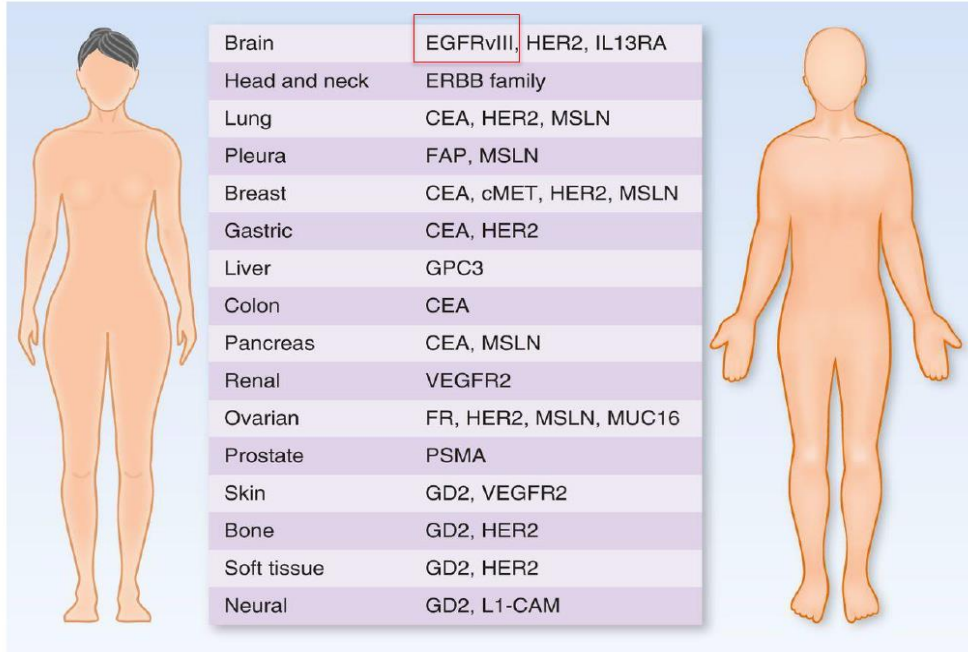
R. Admiraal, R. Chiesa, M.B. Bierings, A.B. Versluijs, P. Hiwarkar, J. Silva, P. Veys, J.J. Boelens *BBMT*;2015: 5206-5239



二.針對固體癌(solid tumor)的細胞治療研究

雖然 T 細胞的免疫治療針對血液類的癌症有顯著的臨床結果，但對於固體癌是否有機會治療，目前仍有許多研究在動物上進行。對於器官上的特異抗原研究，如在大腦(brain)上 EGFRvIII，HER2，IL13RA，在前列腺上 PSMA 等，當器官癌化時這些特異的抗原就有含量高低的變化。在 2012 年 Julien 將這些致命的癌症分析其醣類表現，發現與正常器官的不同。所以若是 T 細胞重組這些特異抗原的接受器，就可以利用免疫療法來治療固體癌。在 2016 年 Posy 製備了 5E5 CAR T 細胞以惡性胰臟癌(metastatic pancreatic cancer)的動物模型，發現治療的效果相當顯著。

Next Steps: CAR T cells for Solid Tumors

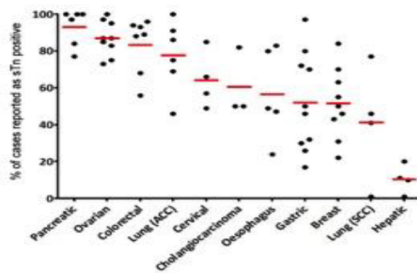
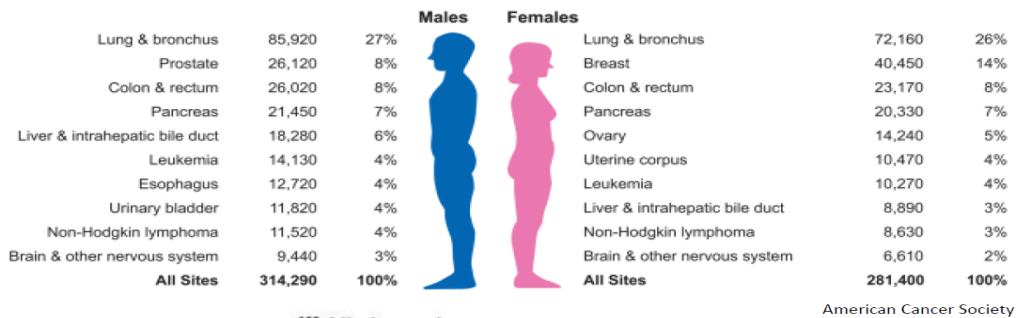


70% leukaemia blasts in marrow

- Treated June 2015

圖七.致死癌症的特異醣類表現

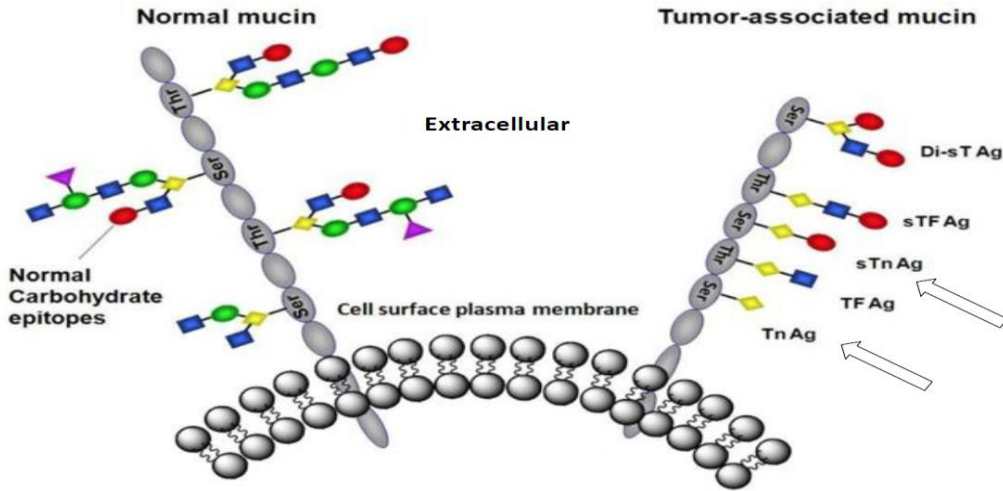
sTn expression in the most lethal cancers



Julien et al., 2012, *Biomolecules*

圖八 癌細胞表面異常醣類表現

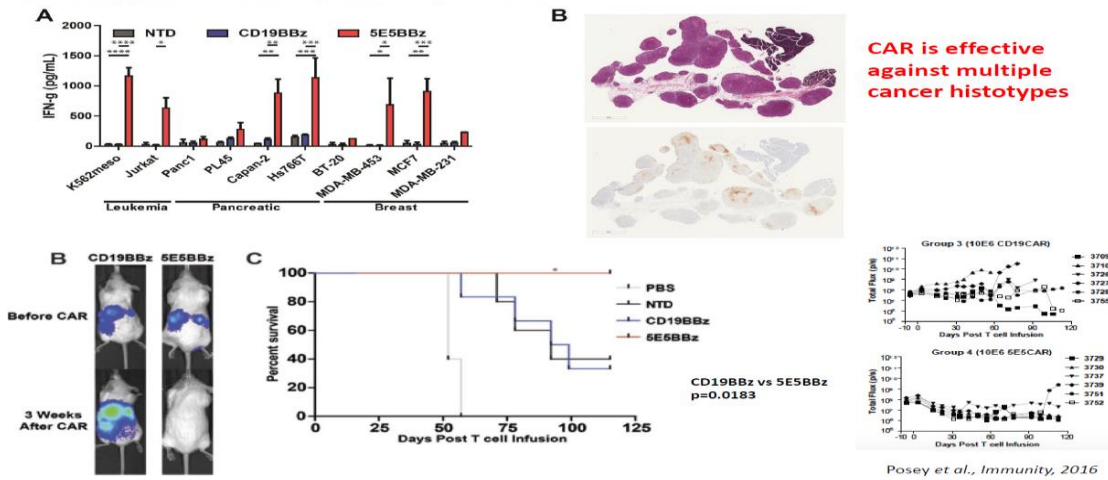
MUC1 displays tumor-specific aberrant glycosylation (Tn/sTn)



Roy et al., 2013, Braz. J. Pharm. Sci

圖九 5E5 CART 細胞治療癌症的動物

5E5 CAR T cells demonstrate reactivity against a wide range of tumor lines, including metastatic pancreatic cancer



Posey et al., Immunity, 2016

四. 細胞治療所產生的嚴重不良反應成為可以控管的

細胞治療的療程中斷一個主要原因是產生嚴重不良反應，不良反應可分為三類

(一) Cytokine release syndrome(CRS)

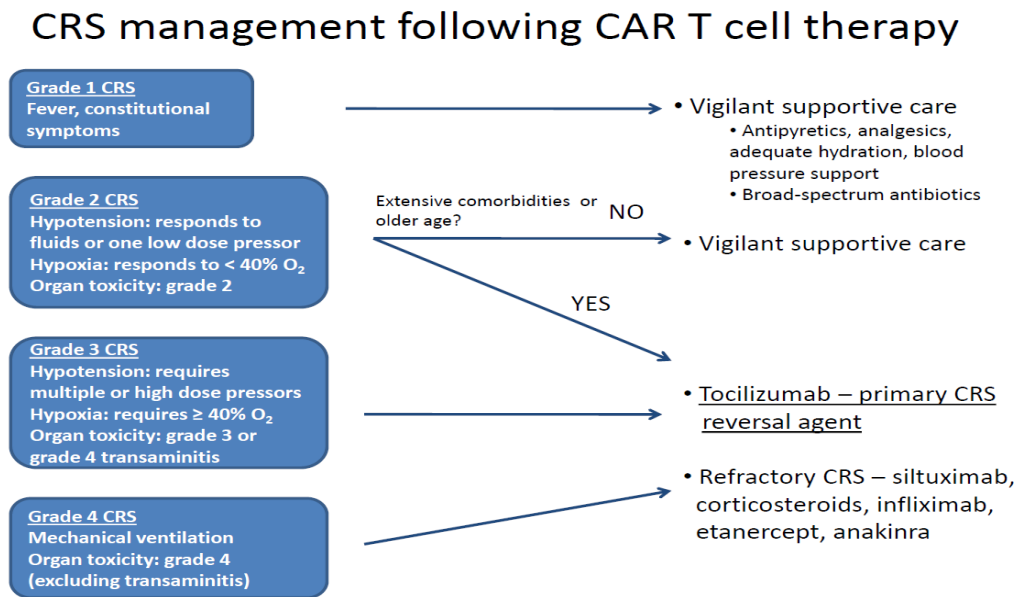
(二) Neurologic toxicology

(三) B cell aplasia

針對 Cytokine release syndrome 在 2014 年 Lee DW 提出了一套解決方法，分為第一等級: 發燒或 constitutional symptoms，給予支持性的治療，包括給予解熱藥、鎮痛藥、給予水分、血壓支持、廣譜抗生素等。第二等級: 低血壓(Hypotension)低血氧(Hypoxia)，若為廣泛性的合併症(extensive comorbidities)，或老年人即給予 Tocilizumab。若為一般症狀，仍給予支持性治療。第三等級: 低血壓與低血氧(需要大於 40% 的氧)，器官毒性第三級: 亦需要給予 Tocilizumab。第四等級: Mechanical ventilation，器官毒性第四級: 給予 Siltuximab，Corticosteroids，Infliximab，Etanercept，Anakinra 等。

針對 B cell aplasia 在臨床上可以給予 IVIG，避免外來微生物的感染。這樣的控管避免細胞治療因為這些嚴重不良反應而中止，而增加臨床治療的成功率。

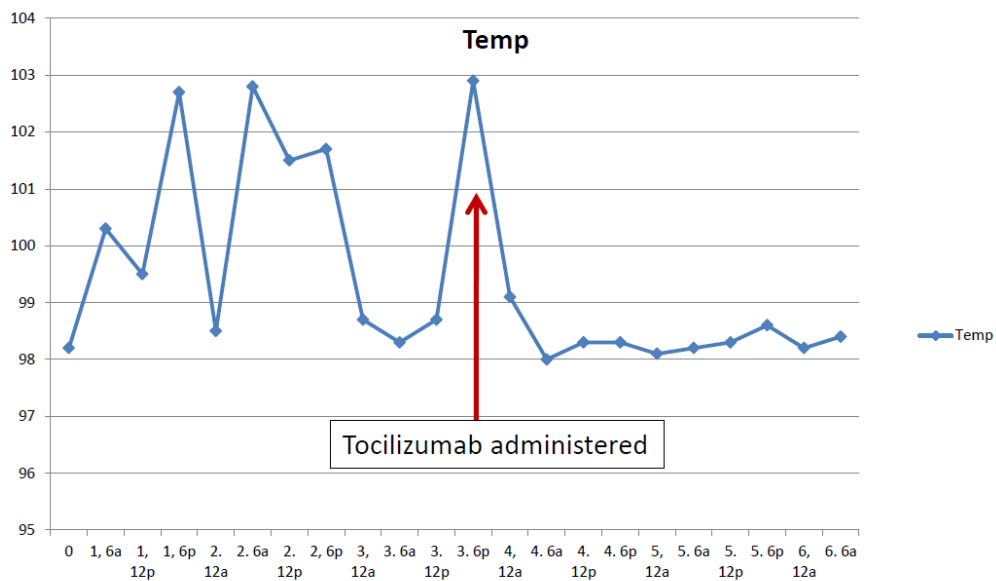
圖十:關於 CART 細胞產生的 CRS 副作用控管原則



Lee DW, et al. Blood. 2014;124:188-95.

圖十一: 經由 Tocilizumab 處理後病人溫度變化

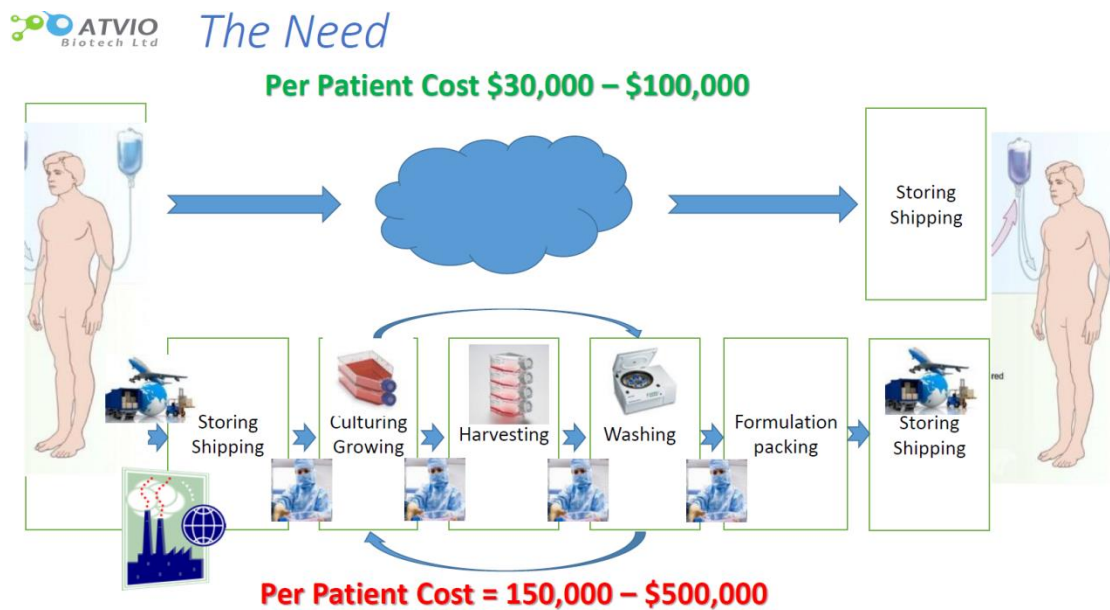
CRS after CAR T cells: Clinical response to tocilizumab



五. 降低細胞治療基因治療的製程費用

因為細胞治療的製程與管控均須在無菌的環境進行，並且所消耗的培養基、原物料的成本與檢測費用均相當高，估算一位病人最少需花費 5 萬-10 萬美金的費用，約 15 萬到 300 萬台幣，故降低製程的費用是使細胞治療平民化的一大挑戰。目前有兩種想法，一種是增加自動化的比例，若製程與管控皆自動化，可增加細胞製備的產率並降低失敗率，平均可降低約 1/3 的費用。另一種想法是製程區域化的策略 (decentralization control strategy)，中央管理者可提供所有的設備，如單次使用的器材、原物料與製程管控、電子化的批次製造紀錄、品質的確認及法規單位所需的文件等，而使每個區域化的地方都有客製化的製程。願景是希望十年後在大醫院都有彈性與客製化的細胞製備平台。

圖十二.平均細胞治療費用



圖十三.降低細胞治療製程費用所需的挑戰

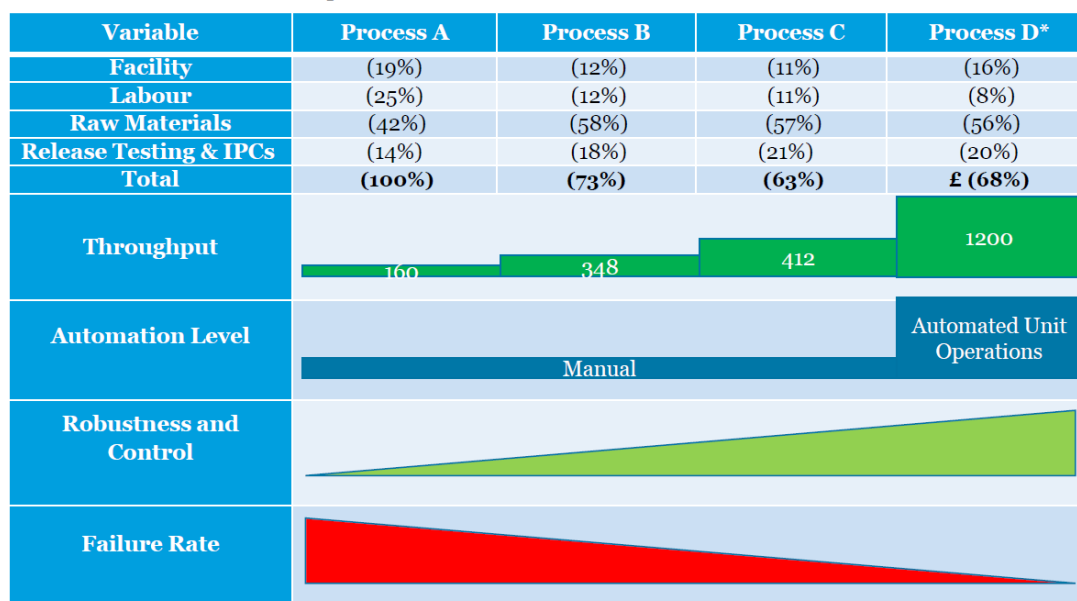
ATVIO Biotech Ltd *Challenges*

- Donor to Donor **Variation**
- **Variety of Processes** – Unique vectors, activation, culturing methods and dosing.
- **Art** – Highly skilled staff
- **Multiple steps**
- **Large footprint** – Multiple devices, scale out, large doses (40 billion cells in TIL's)
- **Personal** – Scale out model, custom
- **Expensive with high volume demand for raw materials**
- **No Place for error**
- **Aseptic processing**
- **Expensive infrastructure** – Cleanrooms, multiple devices
- **Long time to market** – About 2 years to design, build and qualify a facility
- **Comparability** – Regulation

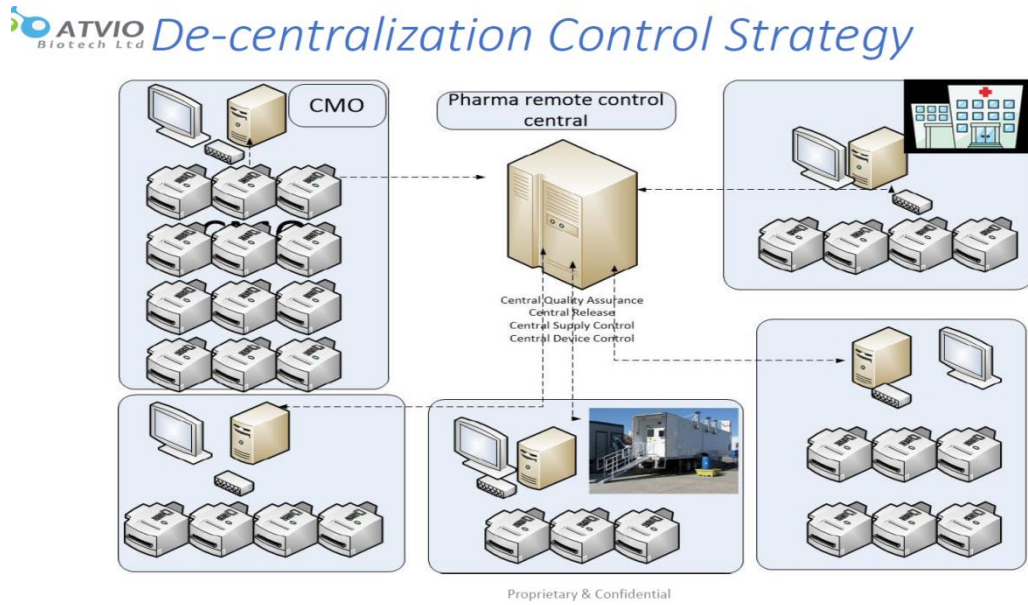
圖十四.製程自動化不同程度的費用比較

Comparative Analysis of Manufacturing Solutions

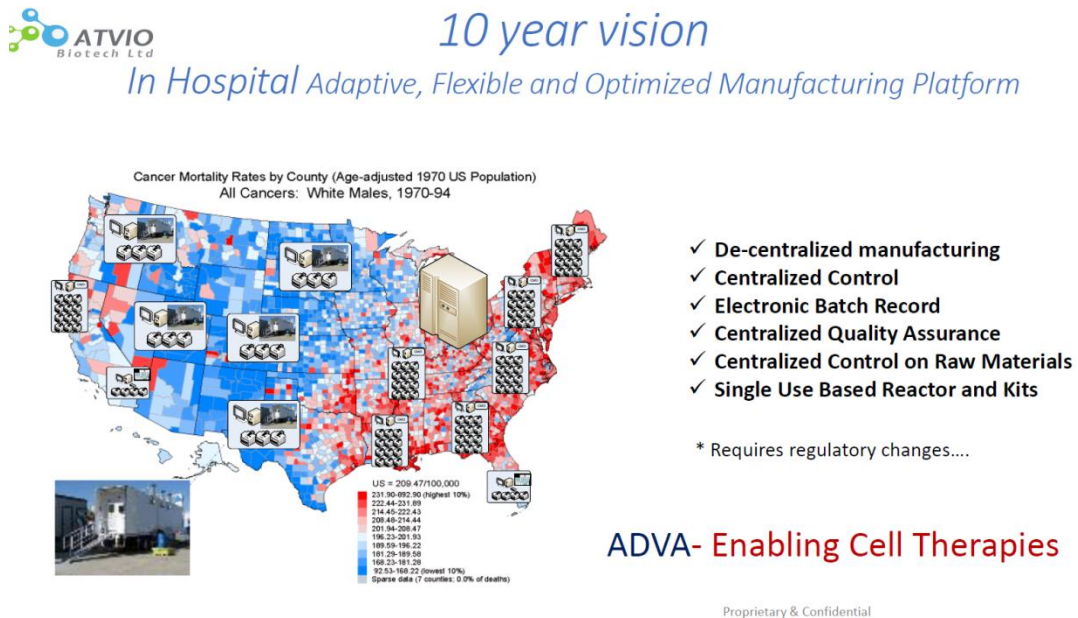
- Process A, B and C represents a hypothetical manual immunotherapy manufacturing process
- B and C have lean and QbD manufacturing initiatives employed.
- D is a modular automated process.



圖十五.製程區域化的管控策略



圖十六.製程區域化十年的願景



肆、心得與建議事項

非常感謝部裡與署內長官們及同仁們的支持與協助，使職有機會參加本次的在英國舉辦的細胞治療年會。本次的年會除了會場的演講，另有海報區與廠商參展區。在參展區中，韓國佔了非常大的展示，販賣許多培養基、原物料與細胞製備的器材與儀器。本次的年會除了報告最新的發展狀況，另一最大的感觸是覺得大家都是”作夢的人”，夢想十年後癌症不再是絕症，可以治癒；夢想愛滋病不僅可以控制，也可以完全解決。夢想基因缺陷的人，也可以生健康的孩子，夢想自體免疫的人，不再周周打針，因為有細胞與基因治療。整個會場的氣氛都因為目前臨床試驗的結果而振奮。參加完年會，不禁思考如果再生醫療是下一世紀醫療的主流之一，那台灣能做甚麼，台灣的定位在哪裡？台灣的法規單位可以有哪些法規政策的鼓勵？

對於本署及本組建議如下：

- 一、 對於再生醫療產品建立有條件的核准：若是在臨床試驗第一期安全性已經確認，在第二期亦發現有初步療效，可以階段性的核准，但須在時限內補足確認性的數據。
- 二、 建立公用的細胞庫：可以由法人單位製備細胞庫，確保細胞的品質，亦可以符合法規的要求
- 三、 建立細胞治療原物料的供應鏈：細胞治療因為需用大量安全且品質好的培養基、酵素、及動物來源的原物料。國際大廠的品牌不一定在台灣有鋪貨或代理，故研發原物料亦是相當重要。針對研發中的主動提供諮詢輔導與協助建立技術性資料。
- 四、 建立專業名單，對於再生醫療有經驗的人能協助並提供專業經驗。

伍、 工作照片



ISCT
研討會現場



職與 CDE 湯依
寧醫師在歐盟
開會

六附件

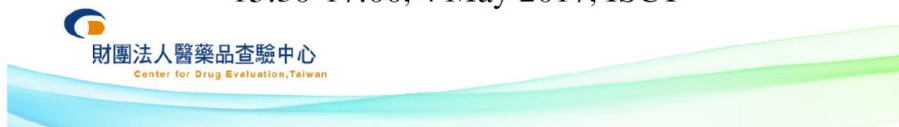
湯依寧醫師的演講內容

Regulatory Innovation of Cell and Gene Therapy Medicinal Products in Taiwan

I-Ning Tang, *MD MSc*

Medical Reviewer, Center for Drug Evaluation (CDE), Taiwan

15:30-17:00, 4 May 2017, ISCT



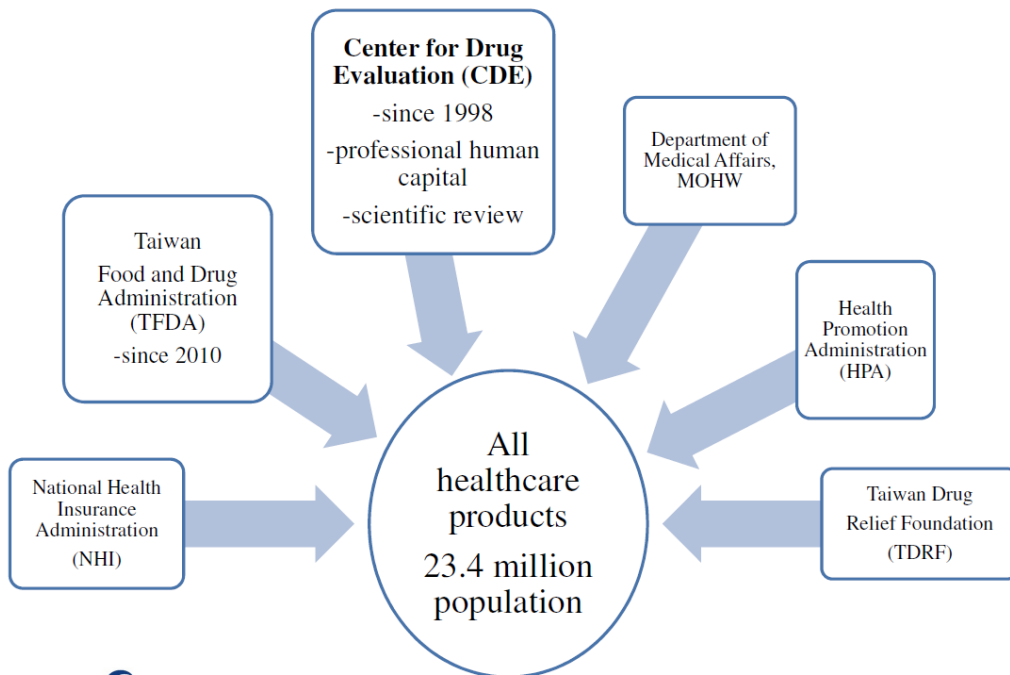
Disclaimer

- This presentation was not officially cleared, and the views offered here do not necessarily reflect official positions of Ministry of Health and Welfare (MOHW).



Outlines

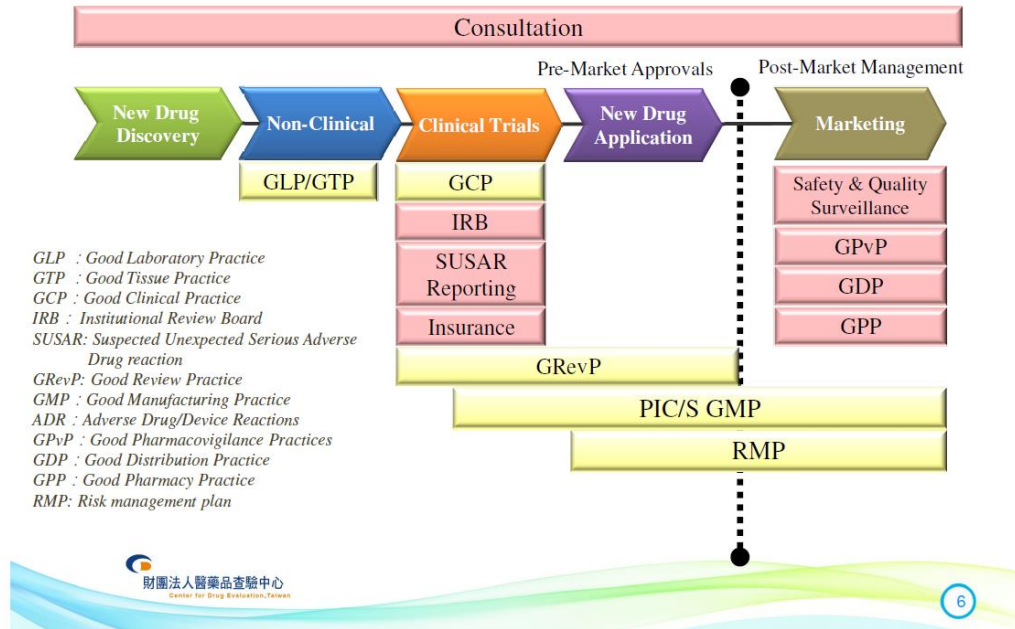
- **Regulatory development of cell and gene therapy medicinal products in Taiwan**
- Current status of clinical trials using cell and gene therapy products
- Innovative regulatory pathways for cell/gene therapy products



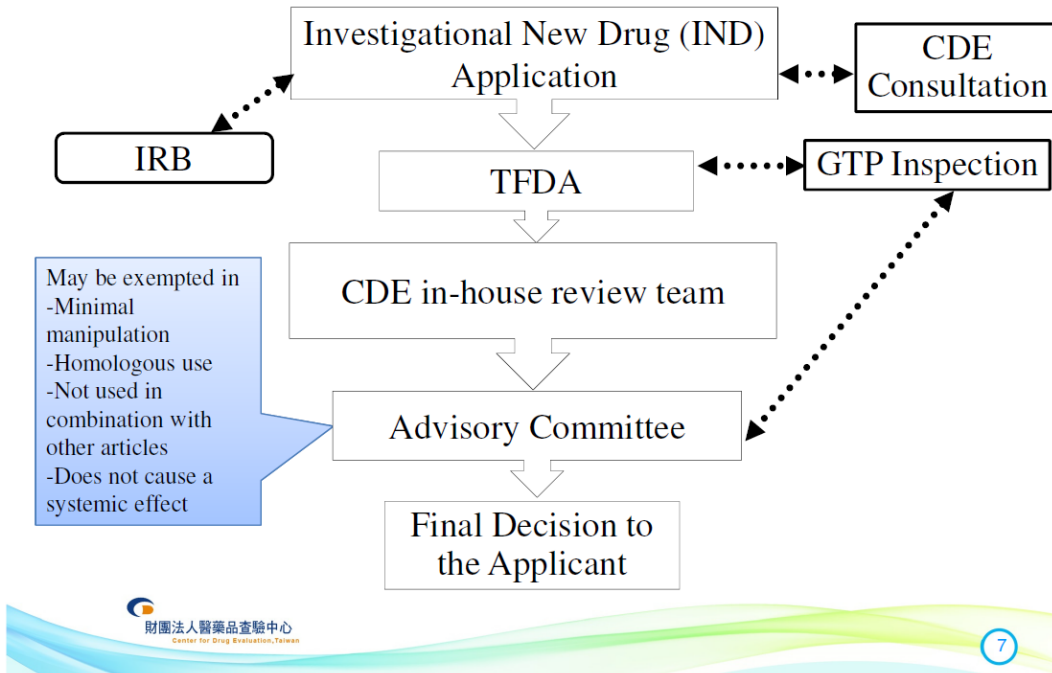
Regulatory Development



Current Regulatory Framework: Total life cycle

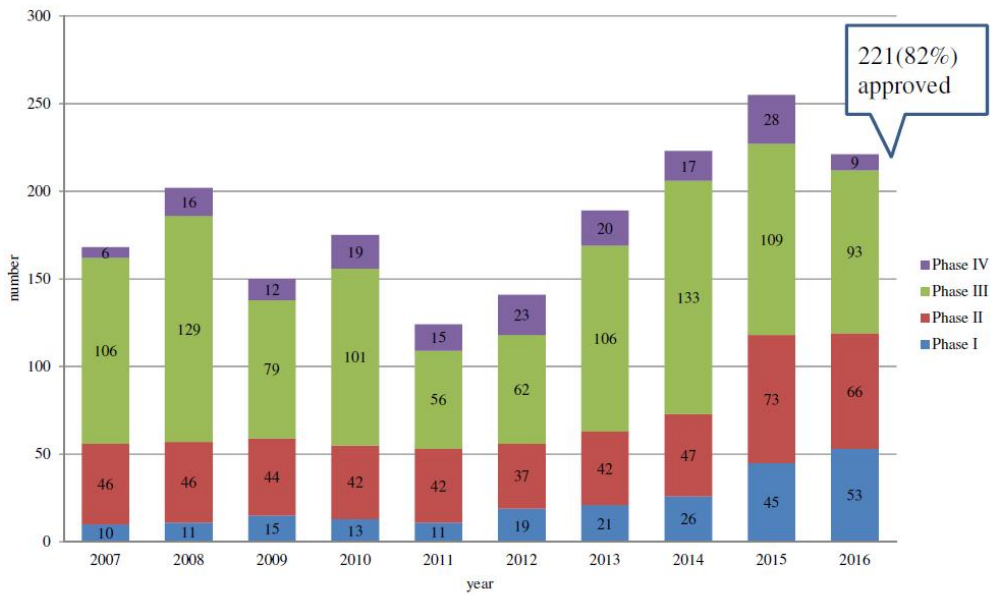


Application and Approval Process of Cell/Gene Therapy Clinical Trials in Taiwan

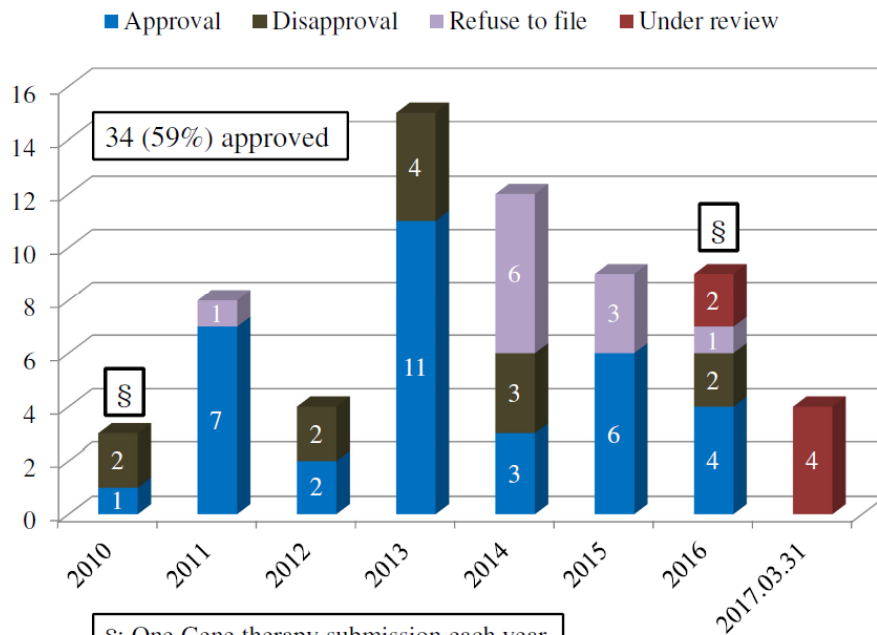


- Regulatory development of cell and gene therapy medicinal products in Taiwan
- **Current status of clinical trials using cell and gene therapy products**
- Innovative regulatory pathways for cell/gene therapy products

All Approved INDs : 2007-2016

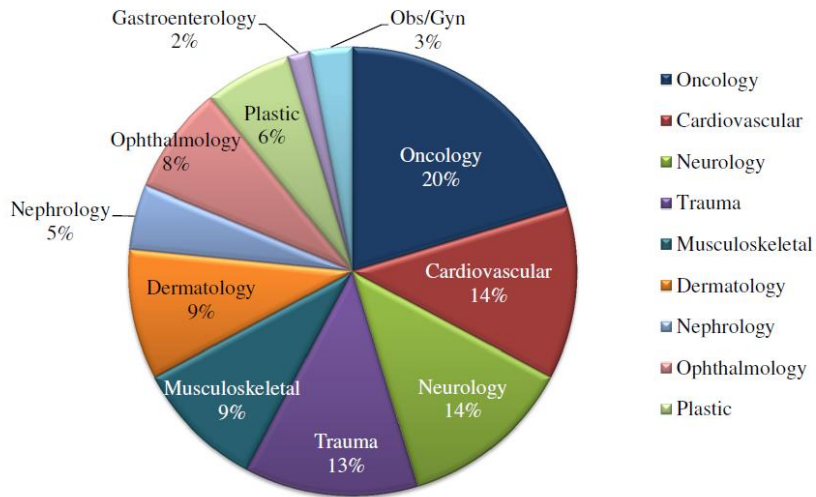


Cell/Gene therapy IND Statistics (2010-2017.3)



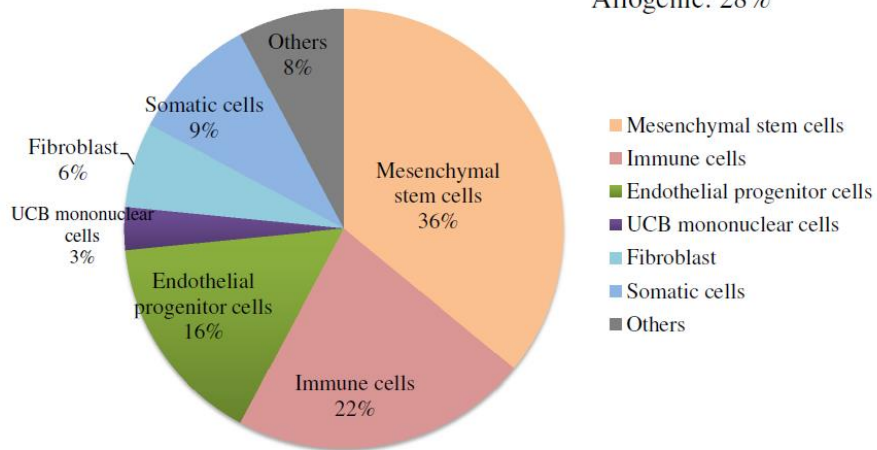
§: One Gene therapy submission each year

Cell/Gene therapy IND by Disease Category (2010-2017.3)

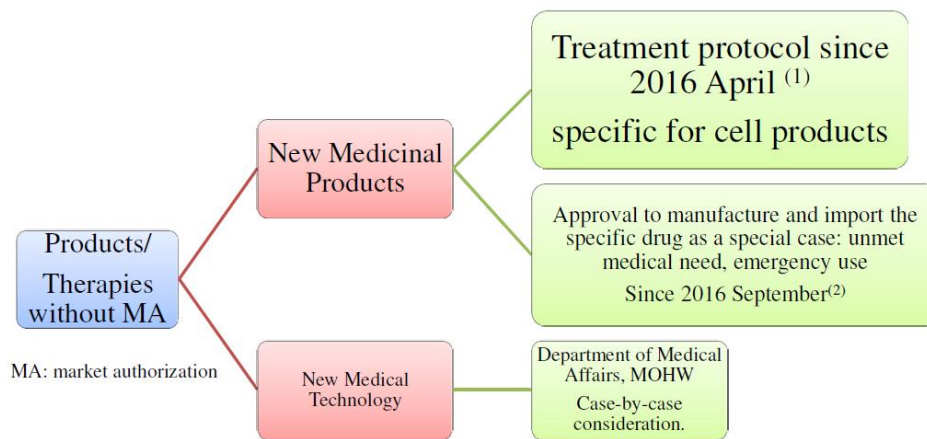


Cell/Gene therapy IND by Cell Type (2010-2017.3)

Autologous: 72%
Allogenic: 28%



- Regulatory development of cell and gene therapy medicinal products in Taiwan
- Current status of clinical trials using cell and gene therapy products
- **Innovative regulatory pathways for cell/gene therapy products**



Legal basis

(1) Regulation on human trials (2) Pharmaceutical Affairs Act

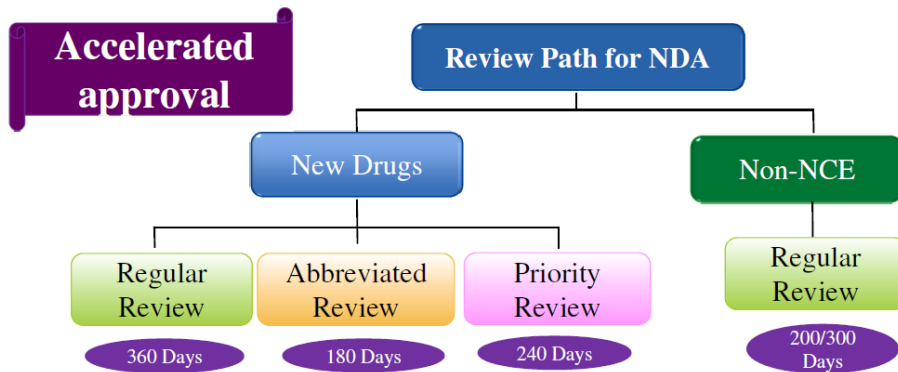
Treatment Protocol

- **Hospital** based application
- **Cell therapy** products with an ongoing IND and certain accumulative human data
- No other available therapies
- **IRB** approval
- **Relaxation** on target population
- Allow to charge **essential fee**
- PI, not sponsor
- Usually after phase one trials
- No approved domestic treatment
- Must be under the same indication
 - e.g. Lung cancer patients with/without brain metastasis
- Fee for manufacturing, transferring, storage



Not interfering product development process

Risk-based Review Path for NDA since 2011



Abbreviated Review :

NCE+USFDA /EMA/PMDA Approved+ No Ethnic Difference & Same Indication

Priority Review :

NCE/New indication/New RoA+ Serious Disease+ Unmet Medical Needs

Accelerated approval

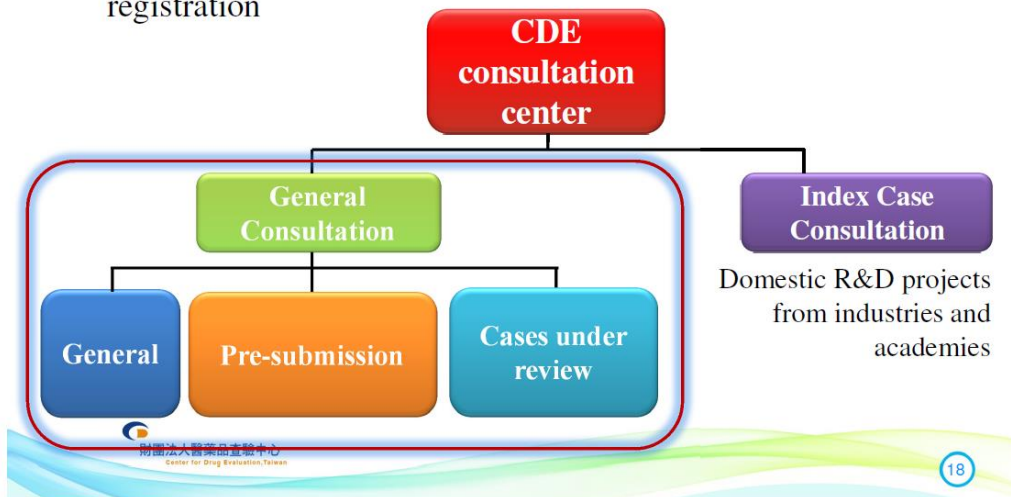
NCE/New indication/New RoA+ Unmet Medical Needs → Surrogate endpoint CT

Key points to consider

- Abbreviated Review
 - No Ethnic Difference: bridging study evaluation using East Asian/Taiwanese clinical data
- Priority Review
 - Serious Disease: e.g. SLE
 - Unmet Medical Needs
- Accelerated approval
 - Unmet Medical Needs
 - Surrogate endpoint clinical trial(s) with post-marketing confirmatory trial(s)

Regulatory Consultation Services

- Enhance transparency
- Facilitate application submission for medical product registration



One Stop Access taiwanclinicaltrials.tw



TaiwanClinicalTrials
台灣臨床試驗資訊平台

中文 ENGLISH



WHY TAIWAN



DISEASE-RELATED
ALLIANCES



PARTNERSHIP



OPPORTUNITY
受試者專區

財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

19

THERAPEUTIC AREAS

Direct Link to Disease Consortium

The Words of TCTC Director



台灣中風臨床試驗聯盟
Stroke Consortium

[Read It >>](#)

[video ▶](#)



台灣感染症臨床試驗聯盟
Infectious Disease Consortium

[Read It >>](#)

[video ▶](#)



台灣小兒感染症臨床試驗聯盟
Pediatric Infectious Disease
Consortium

[Read It >>](#)

[video ▶](#)



台灣癌症早期臨床試驗聯盟
Oncology Phase I Consortium

[Read It >>](#)

[video ▶](#)



台灣腎臟疾病臨床試驗聯盟
Renal Disease Consortium

[Read It >>](#)

[video ▶](#)



台灣精神疾病臨床試驗聯盟
Consortium for Mental Disorders

[Read It >>](#)

[video ▶](#)

財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

20

CLINICAL TRIAL CENTER

Direct Link to Clinical Trial Center



台大醫院
National Taiwan University Hospital

Clinical Trial Center	Research Site	Trial List
-----------------------	---------------	------------



台北醫學大學附設醫院
Taipei Medical University Hospital

Clinical Trial Center	Research Site	Trial List
-----------------------	---------------	------------



台北榮民總醫院
Taipei Veterans General Hospital

Clinical Trial Center	Research Site	Trial List
-----------------------	---------------	------------



長庚醫院-林口
Chang-Gung Memorial Hospital, Linkou

Clinical Trial Center	Research Site	Trial List
-----------------------	---------------	------------



21

台灣臨床試驗資訊平台
WWW.TAIWANCLINICALTRIALS.TW

 Ministry of Health and Welfare www.mohw.gov.tw
 FDA Taiwan Food and Drug Administration www.fda.gov.tw
 Center for Drug Evaluation, Taiwan www.cde.org.tw



22

THANK YOU FOR YOUR TIME