

致力法規科學，守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

細胞治療技術計畫書審查原則 及常見缺失

彭偉倫醫師
資深審查員
2019.05.29



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

DISCLAIMER

本次演講內容僅代表查驗中心之觀點，凡涉
及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主
管機關之指示為準。

This presentation was not officially cleared, and the
views offered here do not necessarily represent the
official positions at MOHW, including TFDA.

OUTLINES

- 細胞治療技術計畫書
- 計畫書審查原則及常見缺失
- QA

細胞治療技術計畫書

細胞治療技術申請文件

操作醫師資格之證明

細胞製備場所之證明

施行計畫

特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法第三條

細胞治療技術施行計畫-符合附表三

- 機構名稱
- 細胞治療項目
- 適應症
- 符合第十一條規定之操作醫師
- 施行方式
- 治療效果之評估及追蹤方式
- 費用及其收取方式
- 同意書範本
- 細胞製備場所
- 人體細胞組織物之成分、製程及管控方式
- 發生不良反應之救濟措施

特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法第十二條

細胞治療技術施行計畫-不符合附表三

- 依醫療法規定申請施行人體試驗
- 或依本辦法擬訂施行計畫，向中央主管機關申請核准

特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法第十三條

細胞治療技術施行計畫-不符合附表三

- 機構名稱
- 細胞治療項目
- 適應症
- 符合第十一條規定之操作醫師
- 施行方式
- 治療效果之評估及追蹤方式
- 費用及其收取方式
- 已發表之國內、外相關文獻報告
- 同意書範本
- 細胞製備場所
- 人體細胞組織物之成分、製程及管控方式
- 發生不良反應之救濟措施

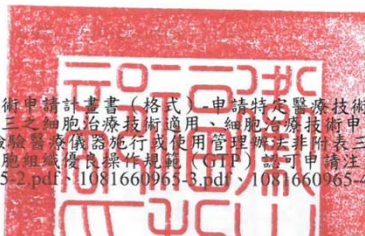
特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法第十三條

衛生福利部 公告

發文日期：中華民國108年3月6日

發文字號：衛部醫字第1081660965號

附件：申請施行細胞治療技術須知、細胞治療技術申請計畫書(格式)-申請特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法附表三之細胞治療技術適用、細胞治療技術申請計畫書(格式)-申請特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法非附表三之細胞治療技術適用及細胞製備場所人體細胞組織優良操作規範(GMP)認可申請注意事項各1份(1081660965-1.pdf、1081660965-2.pdf、1081660965-3.pdf、1081660965-4.pdf)



細胞治療技術施行計畫請依「細胞治療技術申請計畫書(格式)-申請特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法附表三之細胞治療技術適用」或「細胞治療技術申請計畫書(格式)-申請特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法非附表三之細胞治療技術適用」撰寫。

細胞治療技術申請計畫書格式

附表三之細胞治療技術適用

- 基本資料表
 - 醫療機構基本資料
 - 申請細胞治療技術項目與適應症
 - 細胞製備場所
 - 病人同意書範本
- 操作醫師
- 施行方式
- 治療效果之評估及追蹤方式
- 費用及其收取方式
- 發生不良反應之救濟措施
- 參考文獻

非附表三之細胞治療技術適用

- 醫療機構基本資料
- 細胞治療項目
- 適應症
- 細胞製備場所
- 病人同意書範本
- 操作醫師
- 施行方式
- 治療效果之評估及追蹤方式
- 費用及其收取方式
- **已發表之國內、外相關文獻報告**
- 發生不良反應之救濟措施
- 參考文獻



細胞治療技術申請計畫書格式

附表三之細胞治療技術適用	非附表三之細胞治療技術適用
<ul style="list-style-type: none"> 基本資料表 <ul style="list-style-type: none"> 醫療機構基本資料 申請細胞治療技術項目與適應症 細胞製備場所 病人同意書範本 操作醫師 施行方式 治療效果之評估及追蹤方式 費用及其收取方式 發生不良反應之救濟措施 參考文獻 	<ul style="list-style-type: none"> 醫療機構基本資料 細胞治療項目 適應症 細胞製備場所 病人同意書範本 操作醫師 施行方式 治療效果之評估及追蹤方式 費用及其收取方式 已發表之國內、外相關文獻報告 發生不良反應之救濟措施 參考文獻

衛部醫字第1081660965號公告

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

12

細胞治療技術申請計畫書-施行方式

- 治療計畫概要
- 評估病人符合此治療之條件及方式
- 細胞治療施行流程
- 細胞製品
- 細胞製品運送至治療機構之程序，以及於治療機構之保存方式
- 接受治療病人之照護方式，包含疾病惡化之後的後續治療處理原則
- 併用治療方法
- 禁用治療
- 緊急處理或轉診後送機制（診所及99床以下未設置急診之醫院應說明）

治療計畫概要

- 細胞治療項目(細胞種類)
 - 確認是否符合附表三項目名稱
- 適應症名稱
 - 確認是否符合附表三適應症
 - 若治療多種實體癌需逐一一列舉，不可使用「其他」實體癌等範圍過於廣泛的文字敘述
- 計畫書版本/日期
- 計畫概述

評估病人符合此治療之條件及方式

- 年齡
- 疾病診斷
 - 符合臨床上診斷標準與治療指引建議
 - 經標準治療無效實體癌：符合臨床定義的refractory/resistant
- 根據個別治療計畫風險評估訂定
 - 基本生理狀態
 - 排除急慢性感染、免疫功能不全、嚴重心肺功能不全 (NYHA class IV)、嚴重肝功能不全、凝血功能異常、醫師評估不適合、無法配合相關追蹤及檢查程序、預估存活期<三個月等、懷孕或哺乳婦女
- 建議以條列方式敘述

細胞治療施行流程

- 明訂每次門診/住院/追蹤的時間(包括篩選、收集細胞、治療與治療結束回診)
- 每次收集細胞與治療前應有適當的評估，包括評估項目與標準
- 每次收集細胞/治療過程與結束的監測，包括評估時間、項目；應有輸注反應的處理原則
- 整體治療結束後也應有監測計畫，包括監測項目及觀察時間

細胞治療施行流程

	篩選	收集細胞	細胞治療	追蹤
時間	Day X	Day Y	Day Z	Day N
說明書/同意書	√			
收集細胞		√		
細胞治療			√	
檢驗A	√	√	√	√
檢驗B	√	√	√	
檢查C	√			√
不良事件	√	√	√	√

細胞製品

- 施用劑量/細胞數
- 施用細胞之頻率及總次數
- 施用細胞治療的途徑
- 施用劑量之合理性與依據
 - ✓ 相同細胞種類
 - ✓ 相同治療途徑
 - ✓ 適應症

細胞製品運送至治療機構之程序 以及於治療機構之保存方式

- 需符合「製程、管控方式」的要求



接受治療病人之照護方式

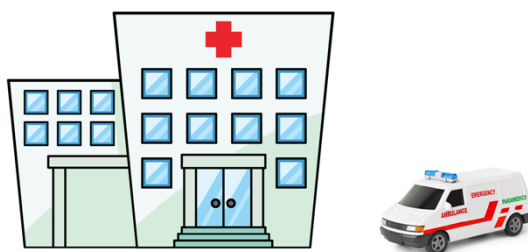
- 細胞治療施行流程
- 整體治療結束後的追蹤
- 疾病惡化之後的後續治療

併用治療方法/禁用治療

- 併用治療：和細胞治療的療效或安全性有關，每次給予細胞治療時都須合併使用的藥物。
- 允許 (Permitted) 治療：在接受細胞治療期間，因醫療需求 (不一定是計畫適應症) 需要時，可使用的治療。
如果容許治療會影響細胞治療，應明訂間隔時間。
- 禁用 (Prohibited) 治療：因影響安全性或療效，在接受細胞治療期間，不能使用的治療。

緊急處理或轉診後送機制

- 緊急處理
- 轉診後送機制：診所及99床以下未設置急診之醫院應說明



細胞治療技術申請計畫書 -治療效果之評估及追蹤方式

- 治療效果評估指標及其方法學

➤ 臨床上合理、有明確操作定義的評估項目

- 安全性評估指標及其方法學

➤ 安全評估項目：不良事件，實驗室檢驗等
 ➤ 建議依照通用術語標準不良反應(Common Terminology Criteria for Adverse Event, CTCAE)進行分類與嚴重度評估
 ➤ 不良事件的後續追蹤
 ➤ 制定安全性相關的停止治療標準

- 治療期間以及治療結束後的追蹤頻次

➤ 明確的追蹤時間
 ➤ 至少追蹤至最後一次治療後的一年

細胞治療技術申請計畫書 -發生不良反應之救濟措施

- 不良反應通報

— 依據108年03月06日衛部醫字第1081660965號公告辦理

- 救濟措施

衛生福利部 公告


發文日期：中華民國108年3月6日
 發文字號：衛部醫字第1081660965號

附件：申請施行細胞治療技術須知、細胞治療技術申請計畫書(格式)-申請施行細胞治療技術查驗醫藥儀器施行或使用管理辦法附表三-細胞治療技術適用及細胞製備場所人體細胞治療技術查驗醫藥儀器施行申請須知事項各1份(1081660965-1.pdf、1081660965-2.pdf、1081660965-3.pdf、1081660965-4.pdf)



細胞治療技術申請計畫書-已發表之國內、外 相關文獻報告(非附表三適用)

- 國外已施行、風險性低，或是經人體試驗確定安全性
- 成效可預期
- 檢附國內(外)人體文獻、臨床試驗結案報告及其他安全性參考資料
 - 治療計畫設計與相關理論基礎
 - 細胞製程設計與相關理論基礎
 - 已發表之國內、外相關實證人體文獻；或人體試驗執行結果與相關文獻報告
 - 不能僅以進行中臨床試驗或研究來代表

 特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法修正草案總說明及修正草案條文對照表
財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

25

細胞治療技術申請計畫書-參考文獻

- 請提供經整理、方便尋找與檢視的參考文獻全文(中英文版本)



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

26

臨床文獻整理範例

文獻基本資訊	標題	
	文獻	
細胞基本資訊	細胞名稱	
	來源器官/組織	
	自體/異體	
試驗基本資訊	試驗設計	
	受試者人數	
	適應症	
	劑量	
	療程	
	投與途徑	
療效資訊		
安全性資訊		

病人同意書/說明書

- 應清楚說明此類細胞治療對此適應症的治療效果，不同癌症種類應有個別版本說明書
- 文字敘述應淺顯易懂
- 若要宣稱療效，應清楚敘明各篇文獻之各別療效結果，避免錯誤或不當的引用，並應提供所引用的文獻全文(中英文版本)，以利和說明書內容確認。若無適合參考的文獻，亦可說明此類細胞治療對於該適應症的療效尚未無任何人體使用經驗支持

病人說明書

施行該細胞治療技術的已知效果：

- (一)直接殺死癌細胞：██████████接近癌細胞後，██████████可分泌██████████，使癌細胞膜破洞並形成一管道，並經由注入一種██████████，使癌細胞內部發生溶解而造成細胞凋亡(Apoptosis)██████████細胞擴散，甚至使其縮小或消失。
- (二)患者不會感到痛苦難耐：██████████分泌██████████，當它存在於體內時，會讓人產生愉悅感，██████████以在治療癌症時，患者並不會感到痛苦難耐。

病人說明書

施行該細胞治療技術的已知效果

- (一) 延長腫瘤無惡性疾病存活期(PFS)
(朱樟, 2011; ██████████ H et al., 2011; ██████████ g J et al., 2017)
- (二) 延長腫瘤整體存活期(OS)
(Chen F, 2014; Dong H et al., 2014; Jin ██████████ o H et al., 2016)

<https://dep.mohw.gov.tw/DOMA/lp-4127-106.html>

 **衛生福利部醫事司**
Ministry of Health and Welfare

請輸入關鍵字 進階

熱門關鍵字：十大菸因 醫事人員 長期照顧 食品

關於本司 組織架構 業務職掌 焦點新聞 活動訊息 公告訊息 本部各單位及所屬機關

生物科技及器官捐贈

首頁 / 重點項目 / 生物科技及器官捐贈 / 細胞治療技術

瀏覽人數：14606

細胞治療技術

共 4 筆資料 · 第 1/1 頁 · 1

- 申請細胞治療技術之相關須知事項 108-03-06
- 細胞治療技術審查收費標準 107-10-17
- 施行細胞治療技術醫師教育訓練採認及課程辦理須知 107-10-15
- 特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法細胞治療技術相關條文 107-09-14

31



QA

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

32

癌症末期病患進行免疫細胞療法的副作用及療效界定困難

TRPMA論述

- 細胞製劑於產品釋出前皆將進行QC 檢測，確認製劑無病原菌污染，以確保生物性安全(Biological Safety)。免疫細胞療法對於癌症末期病患所引起之免疫反應及副作用變異大，難以預期，其安全性無法具體界定
- 癌症末期病患在治療時有許多未預期之併發症，可能影響免疫細胞療法的治療效果，難以預估及定義療效
- 對於癌症末期病患之療程有效性定義，除了存活率增加，是否可為改善癌症病患生活品質

癌症末期病患進行免疫細胞療法的副作用及療效界定困難

CDE回覆

- 細胞治療屬於特定醫療技術，與產品臨床試驗不同
- 應收集治療過程中的不良事件，評估嚴重度以及與治療的相關性，給予適當的臨床照護並追蹤後續改善或惡化情況
- 療效一定要有癌症大小變化的評估，至少應有客觀療效反應率(objective response rate)的結果
- 可以追蹤病患生活品質(QoL)，但應有適當的評估方式(例如 validated 生活品質問卷)，僅ECOG的評估方式太過簡略

