

## 出國報告（出國類別：考察）

# 赴美國參訪 CLIA 認證實驗室及參加 2018 年北美生物科技產業會展（2018 BIO International Convention）

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：林春月高級審查員、王淑慧審查員

派赴國家/地區：美國

出國期間：107年6月3~11日

報告日期：107年8月23日

## 摘要

鑑於精準醫療的興起且逐漸在當代醫療佔有重要地位，為了解精準醫療實驗室的管理與運作，本次赴美國波士頓與馬里蘭州參訪通過符合臨床實驗室促進法案規範(Clinical Laboratory Improvement Amendments ,CLIA)之認證實驗室，共有哈佛大學醫院分子診斷實驗室、約翰霍普金斯大學分子診斷實驗室，以及新創公司 KEW 實驗室，藉由實地訪查美國 CLIA 認證實驗室之制度，併同考量目前台灣新興的分子檢測實驗室現況及需求，作為研訂我國分子檢測產業實驗室管理指引之參考。

銜接參訪 CLIA 認證實驗室，此行赴美亦參加 2018 年北美生物科技產業會展(2018 BIO International Convention)，北美生物科技產業會展由 Biotechnology Innovation Organization 所舉辦，是全球生技界每年最大的產業活動平台，結合年度國際會議與專業教育講座及展覽，召集上千個生物技術公司、學術單位與生技組織參與；本(107)年度會展於 6 月 4 日至 7 日在美國波士頓(Boston)舉辦，本次 Bio 會展特別規劃「個人化醫療與診斷」的一系列教育講座，使本署參加人員更貼近國際精準醫療的發展趨勢，以及了解美國 FDA 對精準醫療的法規觀點。

本次參訪 CLIA 認證實驗室及參加 2018 年 BIO 國際生技大會，成果豐富，實地了解美國精準醫療實驗室的管理規範，並且也獲知美國國會議員為了確保臨床檢測的品質，提出實驗室自行研發檢驗技術(Laboratory Developed Test, LDT)管理相關草案，本署參加人員汲取了精準醫療產業之發展與管理規範，可供後續規劃我國分子檢測相關管理政策之參考，以期強化我國在精準醫療領域之國際競爭力。

# 目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	5
參、心得及建議.....	11
肆、附件.....	15

## 壹、目的

實驗室自行研發檢驗技術(Laboratory Developed Tests, LDTs)是指在醫學檢驗實驗室中自行研發、製造、驗證且僅供該實驗室使用的檢測方法。隨著精準醫療時代到來，具新穎性之 LDTs，如基因檢測的需求日漸增大，測試使用的技術平台與軟體依賴度也更趨複雜。我國精準醫療分子檢測相關產業蓬勃發展，新興之生技公司相繼成立，初步盤點業者類別，如體外檢驗試劑開發、再生醫學產品開發、產前或疾病相關基因檢測服務等，已達 30 家業者以上。

在 LDTs 法規管理方面，美國對於 LDTs 管理，在品質管理系統要求應符合臨床實驗室促進法案(Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) 規範，CLIA 規範係依試驗項目複雜度分級進行品質管理，分為 waived、moderate、high complexity 等共 3 等級。

我國目前針對檢驗實驗室的品質管理系統有 ISO 17025、ISO 15189 等自願性規範，然面對創新之精準醫療分子檢測技術發展及為促進相關產業發展，正加速研擬精準醫療分子檢測產業實驗室檢測參考指引(LDT service, LDTS)(暫名)，辦理試行輔助產業導入 LDTS 規範，期鼓勵發展 LDTs 的生技業者建立良好品質系統，提升我國 LDTs 品質，保障國人健康。

本次派員參訪美國 CLIA 認證實驗室及參加 2018 年 BIO 國際生技大會(BIO International Convention)，了解美國在 LDTs 最新進展趨勢及美國管理制度，可做為研擬精準醫療分子檢測產業實驗室檢測參考指引及未來管理政策之參考，為我國發展精準醫療價值鏈之各面向，創造連結國際、連結產業、促進產業模式創新等利基。

## 貳、過程

本計畫派員赴美國參訪 CLIA 認證實驗室與參加 BIO 展，行程安排及參訪內容摘要如下：

### 一、行程紀要

時間	行程安排
107 年 6 月 4 日	1.參加 2018 Bio International Convention 2.參訪哈佛大學醫學院附設醫院分子診斷實驗室 Brigham and Women's Hospital, CAMD (Center of Advanced Molecular Diagnostics)
107 年 6 月 5 日	參加 2018 Bio International Convention
107 年 6 月 6 日	1.參加 2018 Bio International Convention 2.參訪美國生技公司 KEW, Inc.
107 年 6 月 7 日	參加 2018 Bio International Convention
107 年 6 月 8 日	參訪約翰霍普金斯大學基因體檢測實驗室 Johns Hopkins Genomics Lab.

## 二、參訪內容重點摘要

### (一) 參訪 CLIA 認證實驗室

#### 1. 參訪哈佛大學醫學院附設醫院分子診斷實驗室 Brigham and Women's Hospital, CAMD (Center of Advanced Molecular Diagnostics)

布理格姆婦女醫院 Brigham and Women's Hospital(BWH)是附屬於哈佛大學醫學院的第二大臨床教學醫院，其下之 Center for Advanced Molecular Diagnostics(CAMD)包含臨床細胞遺傳學（Cytogenetics）及分子診斷（Molecular Diagnostics）兩個臨床醫學實驗室。此次參訪哈佛醫學院實驗室由蕭晟博士接待，蕭晟博士為臨床細胞遺傳學中心副主任，蕭晟博士分別就實驗室出具報告之制度、人員資格要求與 LDTs 的發展等面向，與本署代表進行討論。

布理格姆婦女醫院之 CAMD 實驗室，出具之臨床報告分為 Part A 與 B 兩部分，分別需要實驗室主管，及經過 ABMGG (The American Board of Medical Genetics and Genomics，美國醫學遺傳學與基因體學會)認證之醫師來檢核，且臨床報告具決定性結果之部分，也通常是 Part B 檢核者的責任，為了確保報告之品質，醫師需前往 ABMGG 需訓練兩年。實驗室人員資格方面，通常都是由醫師或博士擔任實驗室主管，但實驗室也都設有品質主管，進行實驗室常規之品質監管。

蕭博士表示其管理之實驗室，大多使用 LDTs 項目，每年約執行超過 8000 例檢體，蕭博士進一步表示，因辦理體外診斷醫療器材(In Vitro Diagnostic Devices, **IVD**)查驗登記花費甚鉅且耗時間，因此廠商多半於產品通過審查上市後，將成本轉嫁至消費者身上，導致 IVD 產品價格比醫院自行開發之 LDTs 檢測還貴，惟品質不見得比 LDTs 好，因此大部分美國醫院或醫療機構，都傾向使用具備品質及價格優勢的 LDTs 檢測，而且保險業者亦會給付 LDTs 項目。對於美國 FDA 一直想加強管理 LDTs，蕭博士提到現行的 CLIA 認證制度及其他如美國病理學會(College of American Pathologists; **CAP**)認證，已經足夠管理醫學實驗室之品質，覺得 FDA 應無須再監管 LDTs 檢測項目。

#### 2. 參訪美國生技公司 KEW, Inc.

KEW 公司是一家位於哈佛大學育成中心的新創公司，也是一家經過 CAP 及 CLIA 認證之臨床檢測實驗室，其核心技術是由哈佛醫學院及附屬醫院技轉而來，該公司業務為腫瘤相關全基因組定序檢測，提供服務的對象含醫院、檢驗中心和研究機構。該公司執行總裁 Jerry Williamson、副總裁兼實驗室主管 Stephen Lyle、

研發主管 Maria Lvova 及創辦人 Raju Kucherlapati 教授等人，帶領本署代表參訪實驗室，介紹該公司的服務項目與商業模式，雙方也交換對 LDTs 檢測的看法。

KEW 公司主要產品為 CANCERPLEX，含試劑組與分析軟體，主要用於檢測固態腫瘤 (solid tumor) 之基因變異，並搭配該公司 GENEKEEPER 數據庫，應用於標靶治療，KEW 以創新的商業模式經營業務，該公司認為若檢體集中運送至其實驗室進行檢測，不但會增加運送成本且可能因檢體不易保存而影響檢測結果，因此 KEW 是提供人員訓練及所須試劑組，而檢體由合作實驗室進行至基因定序完成後，資料上傳至 KEW 伺服器，KEW 進行基因變異鑑別、分析，再由合作實驗室出具報告。KEW 不但可藉由提供試劑耗材、分析服務等以獲利，亦可藉此擴展自有之資料庫。目前 KEW 已採此種合作模式，成功與日本、新加坡、越南及中國等地之醫療機構進行超過數千人的收案，以擴充亞洲人種的資料庫。目前 KEW 開發的產品，並不被美國 FDA 視為 IVD 產品管理，而是歸於 LDTs 檢測項目，該公司亦持續配合 CLIA 認證制度。

### 3.參訪約翰霍普金斯大學基因體檢測實驗室 Johns Hopkins Genomics

本次參訪由林敏哲醫師負責接待，並有 J.H Genomics 中心的負責人 Christopher D. Gockeu 醫師、實驗室品質主管及 Kimberly F. Doheny 博士進行介紹 Johns Hopkins Genomics 之業務範圍。

J.H Genomics 的品質主管介紹 CLIA 認證實驗室的品質管理體系，美國實驗室執行基因檢測，都應接受美國相關主管機關的監管，包含：醫療保健與醫療輔助中心(Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS)、食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA)、美國疾病管制與預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 及聯邦貿易委員會(Federal Trade Commission, FTC) 單位。實驗室必須建立完善之品質系統(Quality Management System, QMS)，CLIA、CAP、ISO15189 認證及各州監管系統都很重視實驗室的品質系統。林敏哲醫師則以其經驗說明分子診斷之確效方法，與本署代表分享實驗室方法學驗證，出具分子診斷報告時，應考慮臨床閾值(Clinical Cut-off Criteria)之取捨，至少需要兩種以上的分析流程確認報告結果。林醫師表示其實驗室很少使用FDA核准的IVD產品，因為價格較貴，而且適應症太窄，大多使用自行開發之LDTs，目前已無使用傳統的定序方法如 Sanger，全面使用 NGS 次世代基因定序。

另外由 Kimberly F. Doheny 博士介紹 Center for Inherited Disease Research(CIDR)

之發展現況及歷程，CIDR 在 NIH 支持下於 1996 年成立，專注於遺傳疾病之研究，每年約可檢測 10 萬個檢體，並且也協助一些臨床需求之檢測，該實驗室發展了一系列 NGS 檢測項目，特別的是 CIDR 著重於生物資訊的管理與運用，生物資訊分析及報告解讀人員，佔了 CIDR30%的人力，可見培育生物資訊人才對精準醫療的發展之重要性。

另外針對美國 2017 年推出的 Diagnostic Accuracy and Innovation Act (DAIA 草案)，J.H Genomics 實驗室人員也與本署代表分享其看法，因該實驗室針對遺傳疾病、癌症等應用領域，早已成功整合臨床診斷需求及創新技術，並且能適時依據技術演進，以快速彈性建立臨床需求的 LDTs 項目，Christopher D. Gockeu 醫師認為，以 J.H Genomics 實驗室成熟之檢測量能，也通過 CAP 及 CLIA 認證，FDA 很難進行有效且必要性之監管。而對於 DAIA 新法案，Christopher D. Gockeu 醫師表示，比起前一代的 LDTs 法案，DAIA 新法案顯得合理一些，不過還是草案階段，後續結果尚難定論。

## (二) 參加 2018 Bio International Convention

2018 BIO International Convention 由生物科技創新組織 (Biotechnology Innovation Organization, BIO) 主辦。本次參展，包含美國和其他 30 多個國家的 1100 多家生物科技公司、學術機構、技術中心和相關組織。領域涵蓋創新醫療、保健、農業和環境生物工程相關。除了產業展覽會場，大會提供 Education Session，內容涵蓋全球生物技術和製藥行業最受注目的主題，提供與會成員最新資訊。本次 Education Session 分為 19 個領域，本次由於參訪行程限制，因此選擇參加個人化醫療/診斷(Personalized Medicine & Diagnostics)、創新監管機制(Regulatory Innovation)及數位醫療。

### 1. China Summit 論壇

因為中國大陸擁有龐大之市場，吸引各國生技業者紛紛想踏足，本次會展特別規劃一場 China Summit，由醫藥相關行業的專家，針對中國生技、醫療及藥品產業面臨的發展變化，以及法規面向如何因應。中國國務院研發中心葛延風部長也發表演說，說明「中國的醫藥衛生體制-改革進展及未來趨勢」，中國大陸將改革基本醫療衛生制度及服務，也推動醫療保險制度朝向全面覆蓋，並提高給付額度。中國大陸也將大幅改革藥品監管機制，

陸續推動加速審查流程的新措施，以鼓勵創新及研發，希望能扶植境內藥廠，促進國藥國用。

## 2. 個人化醫療與診斷 (Personalized Medicine & Diagnostics)

### (1) Precision Medicine Coming of Age

講者是哈佛大學醫學院遺傳學教授 Dr. Raju Kucherlapati，其擔任基因醫學中心主任，是分子遺傳專家，極力推廣個人化醫療/精準醫療，也是新創公司 KEW 創辦人，並陪同本署參訪新創公司 KEW。Dr. Raju Kucherlapati 以其在人類基因組計畫的豐富經驗，說明個人化醫療的臨床應用，特別是在癌症治療方面，也分享精準醫療的發展趨勢。

### (2) Heralding in a New Era of Precision Medicine

本場由三位產業界代表及一位哈佛醫學院教授參與座談，對於如何診斷疾病、預測合適之治療方式，都須仰賴大數據的運用。未來如何結合生物學、電腦科學、統計及工程等技術，以產生可用性的生物資訊，將是一大挑戰。本場也談論發展人工智能、深度學習及善用真實世界資料(Real World Data)，應用於精準醫療之可能性，若再結合發展迅速的次世代定序技術(NGS)，或許是精準醫療的未來面貌。

### (3) The Next Generation of Personalized Medicines-A New Regulatory Paradigm for NGS Panel

本場有 FDA CDRH 官員、CMS 代表出席，與美國癌症協會、產業界對談，CMS (Centers of Medicare & Medicaid)是美國制定醫療保險政策的單位，本場座談會談到次世代基因定序的臨床應用，與保險給付的問題，為了提昇個人化醫療/精準醫療的品質，FDA 也將持續制定 NGS 應用技術之相關指引，會中 CMS 代表也不諱言，基於醫療給付之考量，有些指引、政策是他們推動 FDA 制定。

## 3. 數位療法 (digital therapeutics) 論壇

美國 FDA 於 2017 年核准數位療法產品 AbilifyMyCite，宣示新興療法模式的到來。AbilifyMyCite 由日本大塚製藥生產、黏附合一可吞食測器的首款數位藥丸，以追蹤精神分裂症、躁鬱症和憂鬱症病患是否按時服藥，該藥品以 NDA 途徑獲美國 FDA 核准，感測器部分亦有取得 510K 核准。這些新興

數位療法產品的監管，是後續本署須持續關注方向。

#### 4. Fire-Side Chat with Dr. Scott Gottlieb

由美國 FDA 局長 Scott Gottlieb 博士與 BIO 大會執行長 Jim Greenwood 對談，針對近年來基因治療的蓬勃發展提出看法。Gottlieb 局長指出，FDA 對基因療法寄與厚望，但由於細胞治療與基因治療本身技術及服務的複雜性，FDA 需盡快進行研究，並期望於近期能明確訂定相關監管規範及標準。同時，希望能於 5 年內，批准超過 40 種基因治療。而於罕見疾病臨床試驗上，由於病患數目太少導致數據累積困難，FDA 期望能將歷史數據納入參考，並會討論減少對照組的人數，以加速審查通過，造福更多病患。最後，Gottlieb 局長表示，針對細胞治療、基因療法等創新醫療模式，加速監管動作，並持續發布新的指引，以維護使用者的健康與權益。

## 參、心得及建議

### 一、借鏡美國 LDTs 之管理

美國於 1988 年頒布臨床實驗室促進法案(Clinical Laboratory Improvement Act, CLIA' 88)，CLIA 法案係規定只要是使用人類檢體進行檢驗，以提供人類診斷、預防或治療疾病或是健康評估訊息的實驗室須符合特定聯辦法規且須申請並獲得 CLIA 的認證，對於 CLIA 實驗室主要有三個機構監管，分別是醫療保險和醫療補助服務中心 (CMS)、疾病控制和預防中心 (CDC)、美國食品藥物管理局 (FDA)，CLIA 認證計畫目前主要由 CMS 負責管理，再授權認可的民間組織進行實驗室認證，FDA 負責對 LDTs 進行分類，管理、審查某些診斷試劑/材料、實驗室資訊系統使用的某些軟體，CDC 為 CMS 提供科學及技術支援和諮詢服務。

美國對於 LDTs，目前以 CLIA 認證制度規範，CLIA 法案將所有檢驗項目依“使用程序”的複雜度區分為 Waived·Moderate complexity 與 High complexity 三大類，FDA 負責審查 CLIA 豁免(Waived)申請案，並發行 CLIA 複雜度分類規則/指引。要通過 CLIA 認證之實驗室，每年至少須參加 2 次能力試驗。本次經由對美國 CLIA 認證制度及過程的了解，可作為我國未來確保生技產業實驗室品質之參考，建議對於管理生技產業實驗室之檢測，先參酌國際規範，訂定產業自願性規範，導入品質管理系統，持續規劃研議適合我國環境之 LDTs 草案。

### 二、密切關切美國 LDTs 新法案

美國於 2014 年 10 月 3 日公告 LDT 管制的架構草案：Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories: Framework for Regulatory Oversight of Laboratory Developed Tests (LDTs)，此草案要求中高風險等級之 LDT 應經過上市前審查程序，確保測試符合宣稱之有效性和臨床有效性，惟經過公開徵求意見與討論後，目前 FDA 暫緩實施。2017 年 3 月由美國議員提出 Diagnostic Accuracy and Innovation Act, DAIA 草案，DAIA 草案提出體外臨床檢測 (in vitro clinical test, IVCT)，包括成品 (如測試套組和平台) 和實驗室測試步驟 (過去通常稱為實驗室開發檢驗(LDTs)等兩部分，依目前法案內容，IVCT 將被定義為新的管制類別及管理架構，不會歸類為醫療器材、藥品或生物製劑，且 FDA 將成立一個新的中心(Center devoted to ICVTs)管理此類產品之設計、開發、驗證、製造或委託其他工廠/第三方製造。相較於 2014 年 FDA 發佈的 LDTs 草案，本次

參訪的實驗室表示 DAIA 較合理一些，如訂有祖父條款，在明確日期前已使用之檢測，在限定時間內登錄(List)即可，但目前各利害關係人還在國會中游說，最終結果還很難斷定，惟本次參訪的實驗室仍表達不希望 FDA 再施以其他管制手段。而美國在 CLIA 認證制度下，仍持續推出 LDTs 相關新法案，意圖加強管理 LDTs，鑑於 DAIA 草案，將影響美國對 IVD 及 LDTs 之管理，繼而也影響對產業界及實驗室之管理，本署可持續關注其發展。

### 三、研議精準醫療政策

精準醫療已是全球趨勢，且相關的技術與產業發展快速，其中基因定序在個人化醫療的應用已漸成熟，特別是腫瘤、癌症之診斷、治療，惟相關技術基準還待制定中，建議積極蒐集先進國家基因定序產品之管理規範，以讓產業界有可參考之方針。另本次參訪實驗室及參與 2018 BIO International Convention 教育講座，也看到美國推動精準醫療相關政策，常是跨單位協力實行，例如美國 FDA 與 CMS 之間的合作，面對臨床端的需求，以及產業界創新技術與商業模式，甚至保險給付政策，觀察美國 FDA 與 CMS 要如何合作推動相關政策，或許可作為我國制定精準醫療政策的參考。參酌美國經驗，整體精準醫療政策還須跨單位整合，如醫療機構、醫事人員管理單位、醫療保險給付等單位也應參與推動，才能讓全民共享可觸及又能負擔的精準醫療。

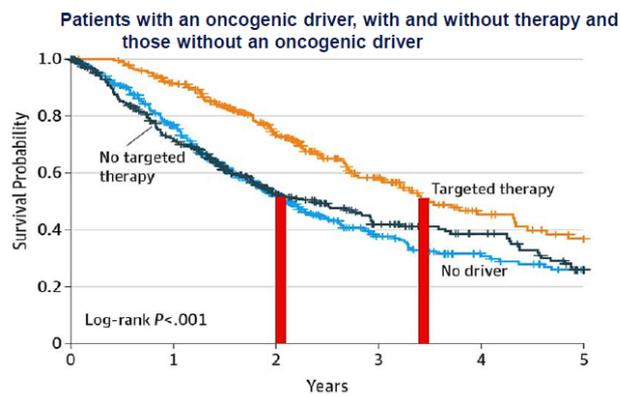
## 肆、 附件

### 一、KEW 公司簡報



KEW

### Patients Who Receive Precision Therapies Survive Longer

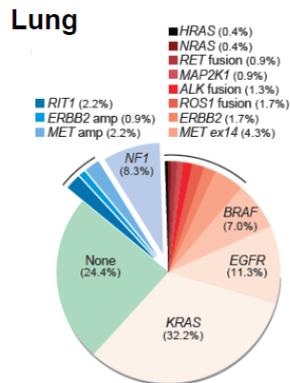


Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA*. 2014;311(19):1998-2006.

3

KEW

## Increasing Complexity of Cancer Biology



Source: TCGA

- More and more cancer related genes and their alterations are being identified
- Each cancer patient has his/her unique genetic and genomic changes
- Precision therapies for all of these genetic alterations are either approved by FDA or in development

KEW

## KEW provides

- Superior content (Panel design updated yearly to maintain cutting edge information)
- Optimized capture reagents and proprietary adapters to generate high-quality uniform coverage across the region of interest (high-quality sequencing data)
- Assay protocols, training and ongoing technical support
- Online portal for accessioning samples, viewing QC data, downloading sequencing data files, receiving reports and other useful tools for lab operations.
- Validation plan, reference samples and analysis support for CLIA-level analytic validation study performed by your laboratory prior to launch.
- Advanced bioinformatics for variant calling and variant classification/curation by team of cancer biology experts.
- Personalized report for each patient generated by molecular pathologists (report format can be customized for your institution).

10

KEW

## Advantages of CancerPlex®

- Superior content
- Efficient workflow and robust assay
- Advanced bioinformatics for variant calling and comprehensive analysis of all clinically significant genomic alterations and sequencing QC metrics.
- Precise variant classification according to new AMP guidelines with levels of evidence provided by our by team of MD/PhD-level cancer biology experts.
- Personalized reporting for each patient generated by molecular pathologists (report format can be customized for your institution).

11

KEW

## Assessing the Clinical Utility of Expanded vs. Small Targeted Solid Tumor NGS Panels

- Twelve solid tumor specimens (4 colorectal carcinomas, 8 CNS tumors) previously characterized as wildtype by a 50-gene targeted NGS Panel (Ampliseq CHPv2) were sequenced using an expanded NGS panel (CANCERPLEX FP+IO Kew, Inc.) which included MSI and IO (colorectal carcinomas) and TERT promoter mutations (glioblastomas).
- Additional molecular alterations were identified in 75.0% of the samples (9 of 12). A total of 30 alterations were identified (10 SNVs/INDELs and 20 CNVs). FDA-approved therapies were identified for 76.0% of the mutations, although approvals are for other tumor types. Applicable clinical trials were also identified in all mutated samples (9 of 12). Also, TERT promoter mutations were detected in 25.0% of the glioblastoma samples.

**Hedayat, et al., Dartmouth Hitchcock Medical Center, USCAP 2017**

14

KEW