



Cystadrops 3.8 mg/mL eye drops solution

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Cystadrops 3.8 mg/mL eye drops solution	成分	Cysteamine (mercaptamine)
建議者	科懋生物科技股份有限公司		
藥品許可證持有商	專案進口		
含量規格劑型	每 mL 含 3.8 mg cysteamine (mercaptamine)，眼滴液劑		
主管機關許可適應症*	【本案尚未取得藥品許可證，以下為罕見疾病藥品認定適應症】 用於治療二歲以上兒童及成人胱胺酸血症 (cystinosis) 病人之角膜胱胺酸 (cystine) 結晶堆積。		
建議健保給付之適應症內容	治療二歲以上兒童及成人胱胺酸血症 (cystinosis) 病人之角膜胱胺酸 (cystine) 結晶堆積。		
建議健保給付條件	☒ 無 ☐ 有，_____		
建議療程	- 建議用量為每眼一滴，每日醒來後使用四次，每次間隔四小時，可以根據眼科檢查結果（如：角膜胱胺酸晶體堆積或畏光）逐漸減少用量（每日最低用量為每眼一滴）。 - 一日劑量每眼不可超過四次。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	☒ 非突破創新新藥 ☐ 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		
*本案藥品尚未獲得藥品許可證，此處所列為本案藥品依據 111 年 4 月 15 日衛授食字第 1111403012 號公告列於「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」之適應症。			

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：本報告綜合考量 WHO ATC code、直接與間接比較試驗、臨床治療共識、我國藥品許可證核准狀態、健保給付藥品等，本報告認為本案藥品無適當參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：加拿大 CADTH 與英國國民保健體系 (National Health Service, NHS) 給付政策建議本案藥品可取代各國臨床上需由專業藥局調配之 cysteamine hydrochloride (CH) 眼藥水。詳如內文。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本案藥品實證主要來自一項開放式作業、隨機、多中心、雙臂、比較性的第三期樞紐性臨床試驗 CHOC 試驗。試驗納入 31 位 2 歲以上經檢驗白血球內胱胺酸濃度 >1.5 nmol half-cystine/mg protein 的胱胺酸血症病人，且近 3 個月內經裂隙燈檢查證明有角膜胱胺酸晶體堆積。符合條件的受試者會接受隨機分派至 vCH 0.55 % 點眼液組（即本案藥品 Cystadrops）或標準藥物 CH（CH 0.10%）點眼液組，兩組皆為每隻眼睛滴注 1 滴，每天四次，雙眼滴注 90 天。試驗主要療效指標為經過 90 天的治療，主要療效指標經由活體共焦顯微鏡評估角膜胱胺酸晶體密度降低的程度（in vivo confocal microscopy, IVCN）評分的下程度。

受試者中有 52% 為女性，平均年齡為 17.1 歲；其中成人有 12 人。基礎期 IVCN 共有 9 人（29%）為 0 分，所有成人皆有 IVCN。主要與次要療效指標結果如後表。

主要療效指標	vCH 0.55%組 (眼數=22)	分析 眼數	CH 0.10%組 (眼數=20)	分析 眼數	p 值
IVCN基礎期評分(分)					
平均值 ± 標準差	10.6 ± 4.2	20	10.8 ± 3.5	20	
範圍	3.2 to 19.0		4.2 to 16.2		
治療90天後IVCN評分(分)					
平均值 ± 標準差	6.0 ± 2.1	20	9.8 ± 3.8	17	0.001
範圍	2.0 to 9.6		5.0 to 17.7		
治療90天後IVCN評分與基礎期相比絕對改變量(分)					
平均值 ± 標準差	-4.6 ± 3.1	20	-0.5 ± 3.4	17	<0.0001
範圍	-11.0 to -0.6		-7.6 to 6.5		
治療90天後IVCN評分與基礎評分相對改變量(%)					
平均值 ± 標準差	-40.4 ± 16.0	20	-0.7 ± 33.0	17	
範圍	-64.7 to -8.3		-46.9 to 63.1		
次要療效指標	vCH 0.55%組 (總眼數=30)	分析 眼數	CH 0.10%組 (總眼數=32)	分析 眼數	p 值
試驗人員評估畏光的程度(平均值 ± 標準差)					
基礎值	1.87 ± 1.17	30	1.68 ± 1.05	31	
治療90天後的改變量	-0.63 ± 0.77	30	0.07 ± 0.44	31	0.0048
角膜胱胺酸晶體評分，CCCSs(分)(平均值 ± 標準差)					
基礎值	2.26 ± 0.56		1.98 ± 0.50		
90天改變量	-0.59 ± 0.52	30	0.11 ± 0.24	30	0.0015
胱胺酸晶體的深度，OCT DCD (μ m)(平均值 ± 標準差)					
基礎值	275 ± 159	30	260 ± 167	29	

90天改變量	-46.3 ± 55.3	28	10.6 ± 43.6	29	0.0031
CCCSs, corneal cystine crystal scores ; vCH, viscous cysteamine hydrochloride , 本案藥品 ; OCT DCD, depth of crystal deposition by optical coherence tomography ; IVCM, in vivo confocal microscopy 。					

安全性結果方面，本案整體不良事件發生率低於對照組。然而，1位本案藥品組病人發生角膜血管新生，且認為可能與本案藥品有關。參考歐洲藥品管理局評估報告，未來仍需長期觀察本案藥品安全性，特別是預先訂定之嚴重不良事件，包含巨角膜/青光眼（megalocone/glaucoma）、晶狀體異位（ectopia lentis）、圓錐角膜（keratoconus）、小角膜（microcornea）、近視（myopia）、視網膜剝離（retinal detachment）和藍鞏膜（blue sclera）。本案藥品組所有受試者皆有發生藥物局部反應。

	vCH 0.55%組 (N=15)	CH 0.10%組 (N=16)
不良事件, n(%)		
所有不良事件	10(66.7)	13(81.3)
嚴重不良事件	0	0
治療相關不良事件	2 (13.3)	1 (6.3)
嚴重不良事件	2 (13.3)	2 (13.5)
死亡	0	0
藥物局部反應, n(%)		
任何藥物局部反應	15(100.0)	11(68.8)
刺痛	12(80.0)	8 (68.8)
發紅	9 (60.0)	7 (43.8)
燒灼感	10(66.7)	4 (25.0)
視力模糊	9 (60.0)	4 (25.0)
瘙癢	6 (40.0)	4 (25.0)
其他	3 (20.0)	3 (18.8)

另一方面，一項第I/IIa期OCT-1試驗則提供較為長期之治療結果。此試驗主要目的探討最佳劑量。8名受試者在追蹤4年時IVCM與基礎期相比仍維持改善，且具有統計差異（ $p<0.001$ ）；角膜胱胺酸晶體評分在6個月時略有改善，隨後維持穩定；畏光程度則在4年期間有逐漸改善趨勢，但眼壓則有逐漸升高趨勢。

四、醫療倫理：

本案藥品無系統性蒐集之相關資料可供參考。本報告摘述加拿大CADTH評估報告提及之病友意見，以及彙整衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見以供參考。

（一）加拿大CADTH評估報告所收集到的意見

病友團體指出患有胱胺酸血症的病人會出現胃腸道症狀（嘔吐、腹瀉和腹痛）、肌肉萎縮、吞嚥困難和作嘔、口腔異味、體臭味、角膜內晶體堆積導致角膜疾病和對光敏感、極度口渴和排尿、認知功能下降、佝僂病、骨質軟化。其他影響包括腎衰竭、多重器官衰竭和糖尿病。調查發現，角膜上的結晶體堆積和/或對光敏感是最常見的症狀。

胱胺酸血症對病人及其照顧者皆產生明顯影響，包括因需服用速釋型（immediate-release）半胱胺酸而中斷睡眠、需經常就醫看診以及並需其他醫療專業人員協助、因治療與支持性照護所需的費用造成的經濟負擔以及社會隔離。

（二）健保署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見

1. 截至113年11月1日為止，共收集到4筆由2名病友與2名照顧者提供之病友意見。
2. 4筆意見中並無病人曾接受過本案藥品治療。
3. 目前病人均接受口服cysteamine治療，而未接受cysteamine眼藥水治療。病人表示口服cysteamine有延緩透析時間；然而，病人提及在服用較低劑量（1顆）時無副作用，但在增加劑量後有頭痛、嘔吐及胃不舒服之反應，無法承受服用較高劑量（3顆）後的不適感。
4. 在生活品質方面，病友表示疾病影響腎臟功能，目前2位病人均已接受腎臟透析。此外，疾病會造成結晶堆積於眼部，使視力模糊、酸澀、疼痛、畏光，導致工作能力、生活受到影響，例如無法閱讀、駕車，擔心未來失明。
5. 病友們均期待透過本案藥品治療可減少視力惡化，避免失明。

五、成本效益：

加拿大 CADTH 於 108 年 6 月公布評估報告，CADTH 調整廠商的經濟模型參數後，評估 Cystadrops 相較於最佳支持性療法的 ICER 為 736,828 加幣/QALY gained，若要使 ICER 低於 100,000 加幣/QALY gained 和 50,000 加幣/QALY gained，則 Cystadrops 分別須降價 80%及 87%。然而 CADTH 提到因未能解決模型結構與相對療效資料上的限制，故此評估結果具有高度不確定性。

六、財務衝擊：

- （一）建議者認為本品納入給付後的臨床地位屬新增關係，其以罕病統計年報之胱胺酸血症通報個案數為基礎，並參考用於腎臟型胱胺酸血症之口服藥物Cystagon（cysteamine bitartrate）使用人數來推估本品市占率，進而估算本品使用人數；再設定本品之服藥遵醫囑率75%，推估本品年度藥費及財務影響。
- （二）本報告經檢視相關統計資料，考量目前以Cystagon作為全身性治療的病人數確實

較少，故認為建議者推估之用藥人數應在合理範圍內，本報告之基礎分析結果與建議者相同；然而，至112年7月所通報之胱胺酸血症累計個案共7名，尚無死亡通報個案，考量病人發生眼睛侵犯的比例高，雖目前病人大多未接受Cysteamine治療，但不排除於本案給付生效後使用本品，因此本報告在敏感度分析中提高本品市占率。

(三) 建議者與本報告之未來五年（113至117年）推估結果彙整如後表。

項目	建議者推估	查驗中心推估
本品使用人數	第一年 2 人至第五年 4 人	第一年 2 人至第五年 4 人
本品年度藥費 (財務影響)	第一年 380 萬元至 第五年 760 萬元	第一年 380 萬元至 第五年 760 萬元
敏感度分析之 財務影響	調高本品市占率：400 萬元至 980 萬元 調高用藥遵醫囑率至 100%： 510 萬元至 1,010 萬元	調高本品市占率：1,140 萬元至 1,520 萬元

健保藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 113 年 11 月健保藥品專家諮詢會議建議本品納入健保給付，本報告按健保署提供的本品建議支付價重新進行財務影響評估，預估未來五年本品新增年度藥費及財務影響為第一年 312 萬元至第五年 624 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Cystadrops	無合適參考品
主成分/含量	每 mL 含 3.8 mg cysteamine (mercaptamine)	-
劑型/包裝	點眼液劑/ 5mL	-
WHO/ATC 碼	S01XA21	-
主管機關許可適應症*	依據 111 年 4 月 15 日衛授食字第 1111403012 號公告，用於治療二歲以上兒童及成人胱胺酸血症 (cystinosis) 病人之角膜胱胺酸 (cystine) 結晶堆積。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法†	- 建議用量為每眼一滴，每日醒來後使用四次，每次間隔四小時， - 可以根據眼科檢查結果（如：角膜胱胺酸晶體堆積或畏光）逐漸減少用量（每日最低用量為每眼一滴）。 - 一日劑量每眼不可超過四次。	-
療程†	須每日使用，如沒有持續使用 Cystadrops 會造成角膜胱胺酸結晶體堆積增加，請勿停止進行治療。	-
每療程花費	擬訂中	-
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		-
具間接比較		-

(indirect comparison)	
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	-
目前臨床治療指引建議的首選	-
其他考量因素，請說明：	-

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

*本案藥品尚未獲得藥品許可證，此處所列為本案藥品依據 111 年 4 月 15 日衛授食字第 1111403012 號公告列於「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」之適應症。

†本案藥品尚未取得藥品許可證，此處所列之用法取自建議者提供之仿單擬稿。正式用法用量應依主管機關核准版本為準。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 108 年 6 月公告建議給付 cysteamine hydrochloride 0.55% 點眼液劑於罹患胱胺酸血症 (cystinosis) 之成人與 2 歲以上兒童，且合併有角膜胱胺酸晶體沉積物 (corneal cystine crystal deposits, CCCDs) 的症狀，建議給付條件如後： • 病人診斷為胱胺酸血症並有角膜胱胺酸晶體沉積物的證據。 • 病人須經由具有處置胱胺酸血症合併有角膜胱胺酸晶體沉積物的眼科醫師照護。 • 須降低藥價。
PBAC (澳洲)	至民國 112 年 7 月 28 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至民國 112 年 7 月 28 日止，查無相關資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【Cystadrops 3.8 mg/mL eye drops solution】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組
報告完成日期：民國 114 年 04 月 29 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引伸為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

胱胺酸血症（cystinosis）是一種罕見的染色體隱性遺傳疾病，其發生率約為 1:100,000 至 1:200,000，每一百萬人約有 1.6 個病例[1]，雖在全世界的族群中皆有病例，但相較於歐美國家，亞洲國家的發生率較低[2]。在我國，此疾病亦列為罕見疾病，根據衛生福利部國民健康署（以下簡稱國健署）公告的 2023 年 6 月罕見疾病通報個案統計表[3]，我國累計通報胱胺酸血症之個案數為 7 位，無死亡個案。此疾病主要是因第 17 對染色體短臂 13 位置（17p13）的 *CTNS* 基因發生缺損，導致溶酶體（lysosome）上負責運輸胱胺酸（cystine）的胱胺酸運輸蛋白（cystinosin）無法將溶酶體內的 cystine 運輸出來所導致[4, 5]。然而，由於 cystine 堆積在各個組織的溶酶體中，造成多重器官的損傷，其中，影響最為明顯的是腎臟與眼睛[5, 6]。

胱胺酸血症是一種全身性的單基因疾病，根據發病的年齡及症狀，可分為嬰兒型（腎病型）、晚發型（青少年）、成人型（良性）三種[7]，其中，嬰兒型是

該病最常見也是最嚴重的一型，約佔病例的 95%，出現在嬰兒早期，主要造成腎臟功能的缺損[1, 5, 6, 8, 9]。此外，約有 5%的個案屬於晚發型，約在兒童晚期或青春期才開始出現症狀，且症狀大多較嬰兒型輕微[6, 10, 11]；成人型則通常僅影響眼睛，由於角膜胱胺酸積聚而導致畏光等眼部不適症狀，因多數不會造成腎臟影響，故又稱為非腎病性眼部胱胺酸中毒[6, 12]。

與腎臟相關的症狀是嬰兒型病人最典型的特色[13]，嬰兒型病人在三至六個月大時即會因為腎小管功能障礙引起多尿、煩渴、體重增加緩慢和血容量不足症狀[14]，且由於近端腎小管重吸收能力受損而發生蛋白尿、糖尿、磷酸尿和氨基酸尿等範可尼綜合徵（Fanconi syndrome）之相關症狀[4, 7, 8]，多數病人會在 10 歲以前發生末期腎衰竭（end-stage renal failure, ESRD）[9, 14]；除了腎臟相關的症狀以外，這類型的嬰兒還會出現低磷型佝僂病（phosphopenic rickets）[15]、毛髮或膚色較淺（如金色頭髮或白色皮膚）[16]、生長遲滯[7]、角膜胱胺酸結晶堆積[6-8, 17, 18]、肝臟和脾臟腫大[7]、甲狀腺功能低下症[19, 20]、肌肉無力[21, 22]，實驗室檢查結果可能包括低鉀血症、代謝性酸中毒、低磷血症、低鈣血症、低肉鹼水平和較少見的低鈉血症[6]。晚發型個案發病的年齡較大，且較緩慢，通常在兒童晚期或青春期才出現明顯的臨床症狀，且症狀嚴重度通常較為輕微，故容易與其他疾病相混淆[10]。此類型亦有部分個案會出現範可尼綜合症（Fanconi syndrome），若發生末期腎衰竭通常約為 15 歲以後[7]。除此之外，這類型個案也會出現角膜胱胺酸結晶堆積和蛋白尿[7]。成人型特徵是眼睛的病變，病人會有畏光的情形，通常為角膜晶體處胱胺酸結晶堆積所致，其症狀很少在成年之前發生[12]，而其他胱胺酸血症相關的全身性症狀幾乎不會表現[6]。

胱胺酸血症的診斷方式包括：（1）白血球內的游離胱胺酸濃度的檢驗、（2）*CTNS* 基因的檢測、（3）角膜胱胺酸晶體沉積檢查。其中，檢驗白血球內的游離胱胺酸濃度為目前的黃金標準方式，此方式利用胱胺酸血症病人血液中游離胱胺酸含量約為正常值的 10 至 50 倍的特點[7]，經由胱胺酸結合蛋白測定、高效液相色譜（HPLC）或液相色譜-串聯質譜（LC-MS/MS）檢測其濃度[1, 23, 24]，而 LC-MS/MS 被認為是目前最為準確的分析方法[1, 6]。*CTNS* 基因的檢測可用於確認初步診斷[1]，對於具有高風險家族史的個案，也可在妊娠早期藉由基因檢測的方式作為產前檢查的參考依據[25]。除此之外，在臨床上可經由有經驗的眼科醫師，以裂隙燈（slit lamp）檢查角膜胱胺酸晶體堆積的情形[6]。此方式因具有可靠及便宜的特色，故已成為發展中國家對於胱胺酸血症的主要診斷方法，然而，胱胺酸晶體的堆積在早發行的嬰兒並不明顯，這可能會造成延遲病人確定診斷及治療的時間[26]。

胱胺酸血症的治療包括：（1）症狀治療、（2）半胱胺酸補充療法（Cystine-depleting therapy）、（3）針對末期腎病（ESKD）者進行積極的腎臟移植[7]，分述如下。

(一) 症狀治療

症狀治療的目標為維持體內足夠的體液及電解質與酸鹼平衡、確保體內所需激素以及營養需求量的充足[6]。一般來說，主要治療的對象是出現範可尼綜合症的嬰兒型病人，這些病人因腎臟功能受損導致體內物質的流失，包括水分、碳酸鈉、重碳酸鉀、檸檬酸、電解質（鈉、鉀、磷、鈣、鎂）、磷酸鹽及維他命 D，故需額外補充以維持體內所需以及佝僂病的發生；此外，若有甲狀腺功能減退症或是生長遲滯者，則必須補充甲狀腺素或生長激素[27]。

(二) 半胱胺酸補充療法（Cystine-depleting therapy）

Cysteamine 是目前針對胱胺酸血症病人者的主要口服治療藥物，作用為直接降低細胞內半胱胺酸（cysteine）的含量[6]。Cysteamine 進入細胞內的溶酶體中，可經由與胱胺酸（cystine）反應形成半胱胺酸（cysteine）和半胱胺酸-半胱胺複合物（cysteine-cysteamine complex）後，由 PQLC2-transporter 離開溶酶體[6, 7, 28]。一旦確定為胱胺酸血症，就應立即開始服用此藥物，以降低腎功能惡化及體內激素不足所造成的影響[29-31]。

目前最常用的半胱胺製劑是口服速釋劑型的 cysteamine bitartrate（IR-CYS）（Cystagon[®], Mylan Pharma, Morgantown, WV, USA and Orphan Europe, Paris, France），使用劑量從 10 至 50 mg/kg/天開始，最大劑量為 1.35 至 1.90 g/m²/天，需每六小時服用一次[7, 32]。此藥約可降低體內 90% 以上的半胱胺酸[33, 34]，於給藥後 5 至 6 小時即可監測體內胱胺酸的濃度，臨床上會每月監測一次，持續三個月，之後每 4 個月監測一次，若穩定則可改為每年監測 2 次[7]，以作為治療效果評估的依據。此藥的副作用雖不嚴重，但卻常見服用後會有噁心的感覺，主要是因為此藥物具有令人難以忍受的味道，臨床上通常會在服藥前給予 H₂ blockers 以降低噁心嘔吐的不適[33]。

過去有研究指出，半胱胺治療可以預防或延緩腎臟以外相關併發症的發生，研究發現早期服用半胱胺治療可預防生長遲滯的發生[35, 36]，若長期使用半胱胺酸治療，可降低糖尿病、肌肉病變與甲狀腺功能低下的發生機率[37]。然而，半胱胺酸治療僅能減緩腎臟功能惡化或是延緩末期腎病變的速度，並不能完全預防腎功能的損傷，無法矯正近端腎小管功能障礙的問題，並且對於體液及電解質的流失並沒有實質的助益[4, 29, 37]。

此外，因角膜缺乏血管，口服劑型 cysteamine bitartrate 無法作用於角膜胱胺酸上的晶體堆積[38]，因此，須以點眼液劑型的局部治療方式預防角膜晶體沉積和減少畏光[7]。然而，過去使用的點眼液並無標準化的配置方式，且須頻繁的使用[38]，使用後會有眼睛燒灼感的不適，兒童病人並不容易接受此治療。Cystadrops（Cystadrops, Orphan Europe, Paris, France）是近年開發的一種眼用凝

膠製劑，可減少每天滴注的次數，且角膜晶體沉積的狀況可在治療幾週後獲得改善[39-42]。

(三) 腎臟移植

當腎臟功能持續惡化至需要執行移植時，等待器官期間可先以血液透析和腹膜透析作為暫時的處置方式[5]。腎臟移植是胱胺酸血症腎衰竭的首選治療方法[37, 43, 44]，且長期腎臟預後良好[45]，然而，腎臟移植並不能改善胱胺酸血症所引起的其他組織受損情形，因此，接受腎臟移植後須盡快服用胱胺酸治療[46]，以延緩其他器官的損傷[28, 37]

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Cystadrops 3.8mg/ml eye drops solution 為一種胱胺酸消除劑 (cystine-depleting agent) 的點眼液，主要成分為 cysteamine (又稱 mercaptamine，以 cysteamine hydrochloride[CH]形式存在)，能將溶小體 (lysosome) 內的胱胺酸轉化為半胱胺酸 (cysteine) 及半胱胺酸-半胱胺混合二硫化物 (cysteine-cysteamine mixed disulfides)，促使兩者離開溶小體，藉此達到減少角膜胱胺酸結晶堆積的治療目的[47]。本點眼液於 2022 年 2 月經我國衛生福利部國民健康保健署依《罕見疾病防治及藥物法》[48] 認定為「治療兩歲以上兒童及成人胱胺酸血症 (cystinosis) 病人之角膜胱胺酸結晶堆積」之藥物。建議者此次建議將點眼液本案藥品納入健保給付，其給付條件為「治療兩歲以上兒童及成人胱胺酸血症病人之角膜胱胺酸結晶堆積」。

截至 2023 年 8 月 4 日止，本案藥品尚未獲得衛生福利部食品藥物管理署藥品許可證，依建議者提供之本案藥品仿單擬稿，本案藥品用法用量為每眼一滴，每日醒來後使用四次，每次間隔四小時，可以根據眼科檢查結果 (如角膜胱胺酸結晶體堆積或畏光) 逐漸減少用量 (每日最低用量為每眼一滴)。一日劑量每眼不可超過四次。仿單用法指出，如沒有持續使用本案藥品，會造成角膜胱胺酸結晶體堆積增加，故不可停止治療。

(一) WHO ATC 前五碼

經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) ATC/DDD 分類碼[49]，以 mercaptamine 查詢本案藥品之 ATC 碼為 S01XA21，屬於其他眼科用藥 (Other ophthalmologicals)，ATC 前五碼同為 S01XA 分類共有 27 項藥品成分，其中，共有 8 項藥品成分於我國取得眼科相關適應症之用藥，包括 retinol (S01XA02)、sodium chloride, hypertonic (S01XA03)、dexpantenol (S01XA12)、alteplase (S01XA13)、ciclosporin

(S01XA18)、artificial tears and other indifferent preparations(S01XA20)、lifitegrast (S01XA25)、voretigene neparvovec (S01XA27)，但皆不是用來治療兩歲以上兒童及成人胱胺酸血症病人之角膜胱胺酸結晶堆積之藥物。

(二) 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[39]，以「胱胺酸血症」、「胱胺酸症」、「胱胺酸貯積症」作為適應症關鍵字進行搜尋，逐一查詢與本案藥品 ATC 前五碼同為 S01XA 之藥品成分，皆查無我國主管機關核可用於此病症之眼部相關適應症用藥。

(三) 衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定

查詢衛生福利部中央健康保險署公告之藥品給付規定[50]，尚未有藥品獲健保給付用於本案適應症範圍內。

(四) 衛生福利部食品藥物管理署罕藥名單

此外，由於胱胺酸血症屬於我國罕見疾病，本報告另查詢經衛生福利部公告認定「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，截至 2023 年 8 月 4 日止，於衛生福利部食品藥物管理署 2023 年 7 月 17 日公告之罕藥名單之藥品給付規定[51]，以「cystinosis」、「胱胺酸血症」、「Cysteamine」、「mercaptamine」等關鍵字查詢，查獲與 cystinosis 相關用藥，共兩個(表三)，其中，藥品名 Cysteamine hydrochloride 為針對「二歲以上兒童及成人胱胺酸血症 (cystinosis) 病人之角膜胱胺酸結晶堆積」之治療成分。

表三、衛生福利部食品藥物管理署公告治療 cystinosis 之用藥

成分名	劑型、劑量	認定適應症	認定日期 ^a
Cysteamine Bitartrate	Capsule;EQ 50 mg, 150 mg Base	nephropathic cystinosis	88 年 12 月 9 日衛署藥字第 88073234 號公告
Cysteamine hydrochloride	Eye drops solution,3.8 mg/mL	治療二歲以上兒童及成人胱胺酸血症 (cystinosis) 病人之角膜胱胺酸(cystine)結晶堆積。	111 年 4 月 15 日衛授食字第 1111403012 號公告

綜上所述，本報告認為目前我國尚無用於治療「二歲以上兒童及成人胱胺酸

^a 認定日期：公告適用罕見疾病防治及藥物法之日期

血症（cystinosis）病人之角膜胱胺酸結晶堆積」，且與本案藥品具有相近治療地位之藥品。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2023 年 7 月 28 日查獲一份公告之評估報告。
PBAC(澳洲)	至 2023 年 7 月 28 日止，查無相關資料。
NICE(英國)	至 2023 年 7 月 28 日止，查無相關資料。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告:至 2023 年 7 月 28 日止，查無相關資料。 NHS(英國):於 2021 年 7 月公告。 HAS(法國):於 2017 年 12 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 7 月收訖。

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。HAS 為 Haute Autorité de Santé 法國國家衛生管理局的縮寫。

(一) CADTH/pCODR（加拿大）

於 2023 年 7 月 28 日，在 CADTH 之公開網頁，以關鍵字“cysteamine”查詢，查獲一份於 2019 年 6 月公告，與本案藥品相關之評估報告[52]。

1. 給付建議

加拿大藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee，CDEC）建議給付 cysteamine hydrochloride (CH) 0.55% eye drops solution，用於治療罹患胱胺酸血症，且合併有角膜胱胺酸晶體沉積物（corneal cystine crystal deposits, CCCDs）的症狀之成人與 2 歲以上兒童，給付條件如下：

- 病人診斷為胱胺酸血症並有角膜胱胺酸晶體沉積物的證據。

- 病人須經由具有處置胱胺酸血症合併有角膜胱胺酸晶體沉積物的眼科醫師照護。
- 須降低藥價。

2. 建議給付理由

- (1) 根據一項共收案 32 位病人的第三期的開放性隨機對照 (open-label, phase III randomized controlled trial) CHOC 試驗^b[42]的研究結果顯示，與 CH 0.10% 點眼液組相比較，CH 0.55%點眼液組可統計上明顯降低 IVCN 的評分^c。在角膜胱胺酸結晶評分 (corneal cystine crystal score)^d、以視網膜光學斷層掃描 (optical coherence tomography, OCT) 檢查結晶層厚度 (crystal layer thickness)、病人與試驗人員評估之畏光程度 (photophobia)^e的部分，CH 0.55%點眼液組也統計上明顯比 CH 0.10%點眼液組呈現較好的效果。
- (2) 根據 CADTH 重新分析，CH 0.55%點眼液組與最佳支持性療法 (best supportive care) 相比，要使每個生活品質調整後存活年數 (Quality-adjusted life years, QALY) 的遞增成本效用比值 (incremental cost-utility ratio, ICUR) 分別低於 100,000 加幣和 50,000 加幣，需分別降價超過 80%和 87%。
- (3) 胱胺酸血症是一種罕見的遺傳性疾病，其患病率約為十萬分之一至二十萬分之一，但眼部出現角膜胱胺酸晶體沉積物的併發症發生率高。由於在加拿大僅有專業藥局能調製 (compound) 提供 cysteamine hydrochloride 點眼液用於治療眼部併發症，並沒有經核准的藥品製劑，因此，CH 0.55%點眼液可滿足此疾病治療需求。

3. 討論要點

- (1) CDEC 指出口服 cysteamine 並無法分布到角膜，目前發生角膜胱胺酸晶體沉積物的病人需使用來自專業藥局調製 cysteamine hydrochloride 點眼液進行治療；而調製方式缺乏標準化，且此類的調製滴劑需冷藏保存，保存期限短、給藥次數頻繁（每一到兩個小時需給藥一次），可能會降低病人藥物使用的配合度。CDEC 表示，儘管目前缺乏臨床試驗證據證實減少給藥的頻率可以增加病人使用藥物的配合度，但仍建議應考慮減少給藥的頻率以及藥劑的保存方式。
- (2) CDEC 認為，隨著加拿大衛生部已公告核准 Cystadrops eye drops solution，

^b Cysteamine Hydrochloride for nephropathic Cystinosis 試驗

^c IVCN 評分：經由體內共焦顯微鏡 (in vivo confocal microscopy, IVCN)評估角膜胱胺酸晶體密度降低的程度，總分為 0-28 分，分數越高越嚴重。

^d 角膜胱胺酸結晶評分 (corneal cystine crystal scores, CCCSs)：經由裂隙燈 (slit-lamp)評估角膜胱胺酸晶體評分，由 0.00 分至 3.00 分，分數越高越嚴重。

^e Investigator-related photophobia: 研究人員評估畏光評分，從 0 分（無畏光）到 5 分（在室內甚至無法睜開眼睛[極端]）。

目前正在使用的 cysteamine hydrochloride 點眼液可能就不能再使用。

4. 臨床試驗證據考量

- (1) CDEC 主要參考 CHOC 試驗，此為一個開放式平型設計的隨機對照臨床試驗，研究對象為患有胱胺酸血症且合併角膜胱胺酸晶體沉積物的 2 歲以上病人，採隨機分派為 CH 0.55% 點眼液 (Cystadrops) 組及 CH 0.10% 點眼液組，經 90 天後評估兩種點眼液 (CH 0.55% vs. CH 0.10%) 的療效。與基礎值相比，CH 0.55% 組經治療後，IVCM 評分^f、角膜胱胺酸結晶評分、晶體沉積深度評估 (depth of crystal deposition by OCT, OCT DCD)^g、試驗人員評估之畏光程度等療效指標之改善程度皆比 CH 0.10% 組明顯。
- (2) CDEC 指出，在另一項第 I/IIa 期前導性開放式的長期單臂臨床試驗 OCT-1 的研究追蹤結果顯示，8 名使用 CH 0.55% 的病人，追蹤 24 個月發現，其發生局部不良反應 (Local adverse drug reactions) 的頻率及其症狀皆有所改善。

5. 病人觀點

本次未收到病人團體的意見，但另提供一筆由加拿大罕見疾病組織 (Canadian Organization for Rare Disorders) 針對使用 Procysbi (cysteamine bitartrate) 作為腎病性胱胺酸血症 (nephropathic cystinosis) 全身性治療 (systemic therapy) 所提供的病人團體之意見。此意見內容包括收集方式為病人對於治療的感想證言 (testimonials)、半結構化訪談 (Semi-structured Interviews)、以及調查報告，內容如後：

- (1) 患有胱胺酸血症的病人會出現胃腸道症狀 (嘔吐、腹瀉和腹痛)、肌肉萎縮、吞嚥困難和作嘔、口腔異味、體臭味、角膜內晶體堆積導致角膜疾病和對光敏感、極度口渴和排尿、認知功能下降、佝僂病、骨質軟化。其他影響包括腎衰竭、多重器官衰竭和糖尿病。
- (2) 胱胺酸血症對病人及其照顧者皆產生明顯影響，包括因需服用速釋型 (immediate-release) 半胱胺酸而中斷睡眠、需經常就醫看診以及並需其他醫療專業人員協助、因治療與支持性照護所需的費用造成的經濟負擔以及社會隔離。
- (3) 調查發現，角膜上的結晶體堆積和/或對光敏感是最常見的症狀。

(二) PBAC (澳洲)

^f IVCN 評分：經由體內共焦顯微鏡 (in vivo confocal microscopy, IVCN) 評估角膜胱胺酸晶體密度降低的程度，總分為 0-28 分，分數越高越嚴重。

^g 晶體沉積深度評估 (Corneal crystal depth by OCT, OCT DCD)：使用眼科光學斷層掃描 (Optical Coherence Tomography; OCT) 評估角膜晶體層的深度，單位為 μm 。

至 2023 年 7 月 28 日止，在 PBAC 網頁鍵入關鍵字「cysteamine hydrochloride」後，查無與本案相關之評估報告。

(三) NICE（英國）與 NHS

至 2023 年 7 月 28 日止，在 NICE 網頁鍵入關鍵字「cysteamine hydrochloride」後，查無與本案相關之評估報告。

本報告另搜尋英國國民健康保健體系（National Health Service, NHS）網頁，至 2023 年 8 月 4 日止，以關鍵字「mercaptamine hydrochloride」查詢後，查獲一筆於 2021 年 7 月公告有關 mercaptamine hydrochloride 黏稠點眼液劑用於治療 2 歲以上角膜胱胺酸（cystine）結晶堆積病人的給付策略說明[53]。NHS 審查 NICE 提供使用 mercaptamine hydrochloride（0.55%）點眼液劑治療角膜胱胺酸晶體的證據，認為有足夠的證據支持並決議本案藥品可用於 2 歲以上角膜胱胺酸（cystine）結晶堆積病人的治療。

關於 mercaptamine hydrochloride（0.55%）的使用方式，NHS 建議已合併有腎臟功能缺損的病人，應先由胱胺酸血症中心的腎臟科專科醫師諮詢眼科醫師，經評估後再使用 mercaptamine hydrochloride（0.55%）點眼液劑，而對於腎臟功能未受損的病人則由胱胺酸血症中心的眼科醫師進行評估。一旦使用此點眼液劑後，則須定期接受眼科專科醫師的評估。

在使用劑量方面，起始劑量建議為每隻眼睛 1 滴，一天使用 4 次（於清醒時間），建議每 4 小時滴注一次，若使用後可改善眼科的檢查結果（例如：角膜胱胺酸晶體沉積、畏光程度），則可逐漸調降劑量至最低為每日每隻眼睛 1 滴。然而，若是經過一年治療後，角膜胱胺酸晶體沉積的情形未得到改善，則應停止治療，除此之外，若治療過程中出現不良事件（treatment-emergent adverse event, TEAE），或是病人無法忍受藥物產生的局部不良反應（例如眼睛刺激、燒灼感或刺痛）時，也應停止治療。

在此篇報告中，NHS 參考由 NHS England 委託 NICE 進行的臨床證據收集回顧報告[54]。NICE 該份審查報告主要參考 CHOC 與 OCT-1 2 個臨床試驗，以下為 NHS 對於報告結論的摘述：

1. NHS 報告指出，開放式作業、隨機對照之 CHOC 試驗結果顯示，經過 90 天的治療，使用含有 CH 0.55% 的本案藥品 Cystadrops 可以改善角膜胱胺酸的堆積與其衍生的相關合併症。
2. NHS 報告指出，OCT-1 試驗雖僅納入 8 位胱胺酸血症病人，且為開放性試驗，但此試驗為本案藥品的第 I/IIa 期前導性劑量反應試驗，執行時間長達 4 年，具有其重要性。由研究結果可知，使用含有 CH 0.55% 的本案

藥品 Cystadrops 可有助改善角膜上胱胺酸堆積的情形。

然而，NHS 指出 CHOC 與 OCT-1 兩試驗皆有其證據限制，包括：

1. 關於收案平均年齡方面，CHOC 試驗納入的病人為 17.1 歲，OCT-1 為 12.1 歲，缺乏足夠的年老病人與青少年型腎病性或非腎病性胱胺酸血症的相關證據。
2. 關於點眼液方面，CHOC 試驗中使用的比較品（CH 0.1% 水劑點眼液）與英國目前使用的標準治療（CH 0.55%）的濃度不同，此外，EPAR 指出，在 CHOC 試驗期間，CH 0.1% 水劑點眼液的使用為每天 4 次，但此點眼液通常建議清醒時每小時皆須使用一次，惟要確實每小時皆維持治療並不容易。
3. 關於療效指標方面，OCT-1 試驗未提及臨床人員評估的畏光評分是否由遮蔽者（masked evaluator）進行評分，可能會有潛在的偏差（potential bias）。此外，CHOC 試驗雖顯示使用粘性眼滴液劑病人的基礎平均角膜染色讀數（corneal staining reading）比接受水性眼滴液劑的人高，但卻未提及兩組之間此數據的基礎值是否具有統計差異，故無法確認影響後續結果的原因。在健康相關的生活質量的證據不足，僅有 OCT-1 試驗提出由 5 名成年人完成的 COMToI 問卷，需有更多相關證據證實。
4. 關於長期治療影響方面，CHOC 僅進行 90 天的試驗，而 OCT-1 試驗雖然進行時間長達 5 年，但僅納入 8 名病人，故兩試驗仍不足以驗證長期療效和安全性的結果。

（四）其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

（1）SMC（蘇格蘭）

至 2023 年 7 月 28 日止，在 SMC 網頁鍵入關鍵字「cysteamine hydrochloride」後，查無與本案相關之評估報告。

（2）HAS（法國）

至 2023 年 8 月 9 日止，在 HAS 網頁鍵入關鍵字「Mercaptamine」後，查獲一筆於 2017 年 12 月公告與本案藥品相關之報告[55]，摘要內容如下。

A. 要點

- (a) Cystadrops (0.55%) 已獲得上市許可，可用於治療成人和 2 歲以上兒童胱胺酸血症的角膜胱胺酸堆積。在此製劑核准之前，法國病人使用由衛生設備和產品總局 (General Agency for Health Equipment and Products, AGEPS) 配製的 cysteamine 0.1% 製劑進行治療；製劑核准後，AGEPS 將不能再配製 cysteamine 0.1% 的製劑。
- (b) HAS 參考 CHOC 試驗，指出使用 90 天本案藥品比 AGEPS 製備的 cysteamine 0.1% 點眼液可統計上明顯的降低角膜 IVCN 評分。
- (c) HAS 指出，目前還缺乏可靠的研究數據足以證明本案藥品長期使用是否會造成眼睛的病變。
- (d) 本案藥品使用 benzalkonium chloride 作為防腐劑，此物質會引起結膜炎和眼睛表面毒性等不良反應。

B. 治療用途

- (a) 口服半胱胺酸對於胱胺酸血症所引起的角膜胱胺酸晶體堆積沒有治療效果，須經由每天使用 cysteamine 點眼液才能達到治療效果。另可能還需要配戴墨鏡以防止畏光的不適。
- (b) 本案藥品可用以預防角膜胱胺酸晶體的堆積，此藥品是 2 歲以上胱胺酸血症病人的第一線治療方式。

C. 臨床試驗結果考量

主要參考 CHOC 臨床試驗，HAS 認為相於較 AGEPS 醫院配製的 cysteamine 0.1%，經過 90 天的治療後本案藥品可統計上明顯降低 IVCN 評分。但所有使用本案藥品的病人在滴眼藥水時皆發生至少一種短暫且特定的局部不良事件 (adverse events, AE)，包括刺痛感、發紅、溫熱感和視力模糊，且比使用 AGEPS 醫院配製的 cysteamine 0.1% 更為常見。除此之外，CHOC 試驗中報告一例使用本案藥品的個案發生角膜血管新生 (neovascularisation) 的情形，且研究人員認為可能與本案藥品治療有關。HAS 委員會認為由於目前還缺乏可靠的研究數據足以證明長期使用本案藥品是否會造成眼睛的病變，且本案藥品使用 benzalkonium chloride 作為防腐劑，此物質會引起結膜炎和眼睛表面毒性等不良反應，委員會提醒未來尚需要有其他相關的臨床試驗證實。

D. 特殊處方條件

- (a) 此藥品須醫院處方，為一種孤兒藥。
- (b) 需由有治療胱胺酸血症經驗的醫生監督下才能使用本案藥品。

本案藥品對於治療患有胱胺酸血症的成人和 2 歲以上兒童的角膜胱胺酸沉

積物具有實質上的益處，且提供了次要的臨床附加價值^h（CAV IV），建議將此藥品列入給付清單中。

2. 歐洲藥物管理局（European Medicine Agency, EMA）評估報告

在評估報告方面，EMA 於 2017 年 02 月 22 日針對本案藥品 Cystadrops 的療效與安全性進行評估[58]，相關內容是依據臨床試驗（CHOC 試驗與 OCT-1 試驗）提出試驗設計、療效與安全性之討論，並提供法國觀察性的 NPU（named patient use）計劃做為長期療效之評估，內容摘錄如下：

A. 試驗設計

有關研究設計及比較品的選擇，人用藥品委員會（Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP）認為，本案藥品為 cysteamine 0.55%黏性點眼液，若臨床試驗中若有同樣是 cysteamine 0.55%非黏性點眼液劑作為比較品（第三組），將能使研究結果更具有價值；但鑑於該疾病為罕病，這樣的研究設計與臨床使用方式仍是可接受的。然而，CHOC 試驗為主要的關鍵研究，CHMP 建議受試者接受至少 6 個月的治療，以證明此治療方式的產生的長期效應。而 OCT-1 試驗為開放式作業設計，雖持續 5 年，但只納入了 8 名受試者，基於 OCT-1 試驗研究是以藥物安全性為重點的初步研究來說是可以接受的。為了解決因缺乏長期使用本案藥品治療相關數據的問題，NPU 計劃提供了 53 名受試者（其中 16 名受試者為 2 至 6 歲）的角膜晶體、畏光和視力檢查結果，以進一步執行長期（3 至 16 個月）的療效與安全性評估。

B. 相對療效

有關療效的評估結果，EMA 提出了幾個討論要點

- (a) 在主要療效指標的選擇方面，因為畏光的評估易受主觀性影響，所以 CHMP 認同 CHOC 試驗與 OCT-1 試驗兩項研究皆以 IVCN 評分作為主要療效評估指標；然而，在 CHOC 試驗中雖然 IVCN 評分評估人員有遮蔽（masked evaluator）進行評分，但 IVCN 評分圖像挑選人員卻未遮蔽（non-masked ophthalmologist），CHMP 認為這樣可能會有潛在選擇偏差（selection bias）的疑慮。
- (b) 關於 IVCN 評分方面，CHMP 指出 OCT-1 試驗雖顯示使用本案藥品後 IVCN 評分平均改善了 30%，但變異性高；而 CHOC 試驗的結果顯示，使用本案藥品三個月後 IVCN 評分統計上明顯比基礎值降低 40%（ $p <$

^h 臨床附加價值：原文為 clinical added value (CAV)，與現有療法相比，評估目標藥品或治療可提供的臨床附加價值(包括療效與安全性)與價格。可分為五級(CAV level I ~ CAV V)，CAV V 相當於接受治療後對疾病沒有改善[56, 57]。

0.0001)，而比較組（CH 0.1%）沒有統計上明顯改變。NPU 計畫的結果分析中也指出，本案藥品可統計上明顯減少角膜上嚴重晶體密度的比例（從 50%減少到 30%）。

- (c) 有關次要療效指標的討論，CHOC 試驗結果顯示了 CCCSs 和 OCT DCD 的改善程度皆優於比較組（CH 0.1%）。除此之外，OCT-1 試驗中發現，畏光的程度的檢查結果雖變異性很高，但似乎隨著治療時間增加，畏光程度會緩慢地改善（第 3 個月：-0.5 單位，第 60 個月：-0.9 單位，試驗前：2.5 單位）；CHOC 試驗結果顯示，第 3 個月時本案藥品治療組畏光程度平均改善 0.6 個單位（試驗前：1.8 單位），而比較組（CH 0.1%）則沒有變化（ $p = 0.048$ ）。
- (d) 此外，委員會認為隨著疾病的進展，視力普遍受損，若晶體堆積會導致視力的缺損，而經過治療後，晶體的減少在邏輯上應可改善視力。CHMP 指出，NPU 計劃中有 18 名視力受損的受試者，經過 3 個月以上的治療，其視力似乎獲得改善。因此，委員會認為，角膜晶體的減少對畏光程度及視力影響具有一定的程度，未來須有研究加以證實。

EMA 針對療效評估方面表示，考量胱胺酸血症為罕病，而 cysteamine 為角膜胱胺酸晶體堆積的標準治療方式，且由 NPU 計畫結果可知本案藥品對於此病症具有長期治療效益，因此，CHMP 認為現有的臨床數據即足以結論，本案藥品對於治療角膜胱胺酸晶體堆積具有療效。

C. 安全性

安全性評估是根據 CHOC 試驗、OCT-1 試驗以及 NPU 計畫的數據，CHMP 提出幾個與安全性評估相關的討論要點。

(a) 不良事件

不良事件方面的討論方面，OCT-1 試驗與 CHOC 試驗的結果皆顯示，本案藥品滴注時產生的疼痛或其他局部不良反應的不適感及持續時間，皆會隨著藥劑使用時間增加，有下降的趨勢（OCT-1 試驗結果顯示，滴注時產生的 VAS 0-100 mmⁱ疼痛評分結果：第 30 天：27 mm，第 90 天：小於 20 mm，第 60 個月：7 mm）。

CHMP 指出，cysteamine 可能會干擾膠原纖維（collagen fibers）的交叉鏈接（cross-linking）。目前已知使用全身性的半胱胺治療與先天性結締組織異常（Ehlers Danlos Syndrome，簡稱 EDS，中文又稱「埃勒斯—當洛斯症候群」、「鬆皮症」）等皮膚病的發生有關。由於角膜基本上也是由膠原纖維組成，因此局部

ⁱ 視覺類比量表（Visual Analogue Scale, VAS）：於 100 mm 的直線上，最左邊標出 0 mm 及笑臉，最右邊標出 100 mm 及哭臉，0 mm 代表不痛、100 mm 代表非常非常的痛。

使用本案藥品也可能會導致 EDS 眼部症狀的發生，例如巨角膜/青光眼（megalocone/glaucoma）、晶狀體異位（ectopia lentis）、圓錐角膜（keratoconus）、小角膜（microcornea）、近視（myopia）、視網膜剝離（retinal detachment）和藍鞏膜（blue sclera），這些症狀在試驗中是預先定義的嚴重眼部不良事件（pre-defined serious ocular adverse events）。

CHMP 截至 2015 年 3 月 15 日止，分析法國 NPU 計畫（納入 106 名病人）53 名病人不良事件紀錄，其中有 4 名病人因發生不良事件而暫停治療。EMA 分析 53 名病人的不良事件紀錄，結果發現有 4 名病人因發生 AE 導致暫時停止治療，包括一名瑞典病人接受每天兩次本案藥品治療後，角膜堆積物明顯增加；俄羅斯的一名病人雖非發生嚴重不良事件，但因麥粒腫（hordeolum）而停止本案藥品；另有兩名分別發生眼睛刺激（瑞典）與玻璃體混濁（vitreous floaters）（芬蘭）。此外，本案藥品申請人亦針對安全性問題提供了 7 項相關的試驗報告數據，報告內容指出，64 名接受 3 個月至 4 年 cysteamine 點眼液治療的病人，每日每隻眼睛滴注 4 至 12 滴（清醒時每小時 1 滴）。分析結果顯示無發生安全性問題，而眼部不適僅限於刺激症狀，例如燒灼感、刺痛、瘙癢、疼痛和發紅。然而，廠商提供之 NPU 計畫資料為已公開發表之文獻，而無法徹底分析不良事件情形，亦可能有漏報不良事件可能。

(b) 嚴重不良事件

有關嚴重不良反應方面，OCT-1 試驗與 CHOC 試驗皆無發生與此藥物治療有關的死亡事件，而兩試驗期間分別有 2 人與 4 人發生嚴重不良反應，但亦認為與本案藥品的治療無關。

(c) 臨床安全性探討

在臨床安全性的探討部分，CHMP 指出雖僅有 OCT-1 與 CHOC 兩個試驗的安全性數據，但分析法國的 NPU 計畫觀察到的不良事件類型與上述兩個臨床試驗一致。除此之外，CHMP 指出，口服 cysteamine（1 至 2 克/天）的劑量遠高於眼部（約 2 毫克/天）給藥劑量，預期其附加的全身性暴露可以忽略不計。因此，依據臨床研究數據和 NPU 的結果，認為本案藥品的安全性是可以接受的。

(d) 臨床安全性結論

CHMP 總結上述對於臨床安全性評估的結論，認為本案藥品的安全性是可以接受的，大多數不良反應僅是眼部疾病或是滴注點眼液產生的不適，全身暴露和不良反應的風險皆低。因此，CHMP 認為，現有的安全性數據足以支持本案藥品在治療角膜光胺酸晶體堆積的可應用性。此外，廠商已承諾在取得核准後會進行 5 年期研究以檢視長期安全性，包含 EDS 的相關眼部症狀。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、療效測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件:兩歲以上兒童及成人胱胺酸血症(cystinosis)合併角膜胱胺酸(cystein)結晶堆積 排除條件:未有角膜胱胺酸(cystein)晶體堆積
Intervention	Cysteamine、mercaptamine、Cystadrops
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	A. 隨機分派臨床試驗 B. 系統性文獻回顧暨統合分析

依照上述之 PICOS，透過 PubMed 文獻資料庫，於 2023 年 8 月 7 日止，以“cystinosis”、“cysteamine”、“mercaptamine”、“Cystadrops”相關關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

至 2023 年 8 月 7 日止，使用前述關鍵字及附錄一之檢索策略進行檢索，於 PubMed 網頁，鍵入主要關鍵字「cystinosis」與「Cysteamine」、「mercaptamine」、「Cystadrops」後，查獲 471 筆資料。經過逐筆閱讀標題及摘要篩選，並排除試驗收錄族群未有角膜胱胺酸(cystein)結晶堆積之文獻後，共排除 457 筆與 PICOS 不符的資料後，初步納入 14 筆資料，包含 11 筆隨機分派臨床試驗類文獻以及 3 筆系統性文獻回顧及統合分析類文獻。

上述 11 筆隨機分派臨床試驗文獻中，共有五筆為使用口服劑型的 cysteamine bitartrate，另有五筆為非本案藥品之點眼液劑，因此共排除 10 筆文獻；3 筆系統性文獻回顧及統合分析類文獻中，1 筆描述成人胱胺酸血症之合併症，另有 1 筆為描述口服 cysteamine bitartrate 之相關療效，因此排除此兩筆文獻。故最終本報告分別納入一項隨機分派臨床試驗[42]與一項系統性文獻回顧及統合分析[59]

本報告於 2023 年 8 月 22 日止，於 Embase 網頁，鍵入主要關鍵字「cystinosis」

與「Cysteamine」、「mercaptamine」、「Cystadrops」後，共查獲 24 筆資料。經過逐筆閱讀標題及摘要篩選，排除 3 筆綜述文獻 Review，以及 9 筆非臨床試驗後，初步納入 12 筆資料，包含 1 筆系統性文獻回顧及統合分析類文獻、8 筆與臨床試驗相關的資料以及 3 筆與臨床試驗有關的會議摘要（Conference abstract）。上述 3 筆與臨床試驗有關的會議摘要中，有 2 筆為 OCT-1 試驗的報告內容，1 筆為探討歐洲多中心長期觀察胱胺酸血症病人的疾病史與臨床症狀；而 8 筆與臨床試驗相關的資料中，有 2 筆為個案報告（Clinical Case Report）、1 筆為描述式回顧性病例、2 筆為非隨機分派臨床試驗，剩餘 3 筆內容皆為第 I/IIa 期 OCT-1 試驗[40]，不符本案 PICOS。

本報告於 2023 年 8 月 22 日止，在 Cochrane Library 網頁，鍵入主要關鍵字「cystinosis」與「Cysteamine」、「mercaptamine」、「Cystadrops」後，共得到 36 筆資料，皆為臨床試驗相關的資料。其中，排除非與本案藥品相關的主題後，共納入 3 筆資料，經過閱讀此 3 筆資料的標題與摘要後，發現此三筆紀錄皆屬本案藥品 CHOC 臨床試驗，分別為一筆臨床試驗的註冊資訊、一筆會議摘要（conference abstract），與一筆隨機分派臨床試驗文獻[42]。

依照上述 PICOS 之搜索策略，透過 PubMed/Embase/Cochrane 電子資料庫搜尋結果，去除系統性文獻回顧重複文獻紀錄後，本報告最終共納入 4 筆與本案藥品相關的重要文獻進行摘述，分屬一項系統性文獻回顧及統合分析類文獻[59]、3 筆紀錄為隨機分派臨床試驗（CHOC 試驗）[42]。惟本報告考量本案藥品治療之角膜胱胺酸結晶堆積為罕見疾病症狀，可得證據較少，另納入第 I/IIa 期前導性開放式臨床試驗類文獻[40]。

【CHOC臨床試驗[42]】

A. 試驗設計

此篇臨床試驗為開放式作業、隨機、多中心、雙臂、比較性的第三期樞紐試驗，於法國巴黎和里昂的兩個中心進行。收錄族群為 2 歲以上的胱胺酸血症病人，受試者以 1:1 比例被隨機分派至接受黏稠cysteamine hydrochloride (vCH) 0.55 % 點眼液組或標準CH 0.10%點眼液組，兩組皆為每隻眼睛每次滴注 1 滴，每天四次，雙眼滴注 90 天。主要療效指標IVCM評分是透過體內共焦顯微鏡（in vivo confocal microscopy）評估vCH 0.55%滴劑與CH 0.10%滴劑對於降低角膜胱胺酸晶體密度（corneal cystine crystal density）之程度。試驗設計及病人收錄條件詳如表四。

此試驗根據前導研究（OCT-1試驗）的結果，利用治療 3 個月後（90 天）平均 IVCM 評分改變量，估計出本試驗每組至少需有 12 位病人能接受主要療效指標IVCM評分檢查，並利用廣義估計方程式（Generalized estimating equation, GEE）評估治療 90 天後兩組間IVCM評分絕對改變量的 95% CI，若 CH 0.10% 組下降程度

減去vCH 0.55%組下降程度大於0，則代表vCH 0.55%組較優效於CH 0.10%組。次要療效指標的分析，則是使用變異數分析評估治療 90 天後與基礎值之間的差異。

表四 臨床試驗之設計與病人資訊比較

作者 年代	試驗設計	收納病人分組治療與人數			主要納入排除條件	
		收納 病人 總數	試驗組治療	實際收 納人數	納入	排除
			對照組治療	實際收 納人數		
Liang et al (2017)	CHOC 試驗 開放性標籤、 隨機、多中 心、雙臂、比 較性的第三期 樞紐性臨床試 驗	31 人	vCH 0.55% 點眼液	15 人	1. 患有胱胺酸血症的 2 歲以 上病人。	1. 患有胱胺酸血症的未滿 2 歲病人。
			CH 0.10% 點眼液	16 人	2. 經檢驗白血球內胱胺酸濃 度>1.5 nmol half-cystine/mg protein。 3. 近 3 個月內經裂隙燈檢查 證明有角膜晶體沉積病人。 4. 可遵守所有研究程序包括 每天四次 ^j 使用點眼液者。	2. 患有未控制的肝臟疾病、心血管疾 病、神經系統疾病或癌症。 3. 對半胱胺或任何眼滴劑賦形劑 (disodium edetate, benzalkonium chloride solution, carmellose sodium [Blanose 12M31P; Sevron Ltd, Preston, UK], citric acid monohydrate, sodium hydroxide)過敏者。

^j 病人每天在大約上午 8 點、中午 12 點、下午 4 點和晚上 8 點左右兩眼各點一滴點眼液。

B. 指標

- (1) 主要指標：IVCM 評分^k，第90天時與基礎期比較之變化量。
- (2) 次要指標：畏光程度^l、角膜胱氨酸晶體評分 (corneal cystine crystal scores, CCCSs)^m、晶體沉積深度評估 (depth of crystal deposition by OCT, OCT DCD)ⁿ
- (3) 安全性相關指標包含不良事件、局部不良反應 (local adverse drug reactions, LDARs)、眼部安全性指標、耐受性^o。

C. 病人基本資料及特徵

該研究納入了 2013 年 1 月 9 日至 2013 年 6 月 28 日期間的 32 名胱氨酸血症病人者 (圖 1)。隨機分組後，因 CH 0.10% 點眼液組中的一名成年病人在治療開始前失聯，共有 15 名病人接受 vCH 0.55% 點眼液治療，16 名病人接受 CH 0.10% 點眼液治療。所有 31 名接受治療的病人均完成研究追蹤時間。兩組的男性病人比例分別為 46.7% (vCH 0.55% 組) 及 50% (CH 0.10% 組)，平均年齡分布則是 vCH 0.55% 組 (19.2 歲) 較高 (CH 0.10% 組為 15.1 歲)。兩組病人中，分別有 11 位完成 IVCM 檢查，但有兩位 CH 0.10% 組的病人僅接受單一眼的檢查，如表五。

表五 病人基本資料及特徵

CHOC 試驗	vCH 0.55%組 N=15	CH 0.10%組 N=16	全部 N=31
性別, n (%)			
男性	7 (46.7)	8 (50.0)	15 (48.4)
女性	8 (53.3)	8 (50.0)	16 (51.6)
年齡(平均±標準差)	19.2 ± 15.5	15.1 ± 10.3	17.1 ± 13.0
年齡, n (%)			
<12 歲	5 (33.3)	8 (50.0)	13 (41.9)
12-18 歲	3 (20.0)	3 (18.8)	6 (19.4)
成人	7 (46.7)	5 (31.3)	12 (38.7)
依年齡分組呈現 IVCM 有無, n (%)			

^k 經由體內共焦顯微鏡 (in vivo confocal microscopy, IVCM) 評估角膜胱氨酸晶體密度降低的程度，總分為 0 至 28 分，分數越高越嚴重。

^l 由臨床醫師評估畏光的程度，由 0 分至 5 分，分數越高越嚴重。

^m 經由裂隙燈 (slit-lamp) 評估角膜胱氨酸晶體評分，由 0.00 分至 3.00 分，分數越高越嚴重。

ⁿ 經由眼科光學斷層掃描 (optical coherence tomography, OCT) 評估角膜胱氨酸晶體的深度，以 μm 為單位。

^o 眼科藥物耐受性比較 (COMTol) 問卷：評估與健康相關的生活質量、用藥依從性以及病人對治療的滿意度。

No IVCN	4 (26.7)	5 (31.3)	9 (29.0)
<12 歲	2 (13.3)	4 (25.0)	6 (19.4)
12-18 歲	2 (13.3)	2 (12.5)	4 (12.9)
成人	7 (46.7)	5 (31.3)	12 (38.7)
IVCM, in vivo confocal microscopy, 經由活體共焦顯微鏡評估角膜胱氨酸晶體密度降低的程度；角膜共有 7 層，每層評分分為 0 至 4 分，總分為 0 至 28 分，分數越高越嚴重。			

D. 療效分析結果

- I. 主要療效結果分析：研究期間，經過 90 天的治療，主要療效指標 IVCM 評分的下降程度顯示，vCH 0.55%眼滴液組（絕對改變量： -4.6 ± 3.1 分，相對變化： $-40 \pm 16\%$ ）的絕對改變量統計上明顯比 CH 0.10%眼滴液組（絕對改變量： -0.46 ± 3.38 分，相對變化： $-0.7 \pm 33.0\%$ ）大（ $p < 0.0001$ ）。兩組之間 IVCM 評分的絕對改變量變化量差異達 3.8 分（95%信賴區間為 2.1 至 5.6 分），表示 vCH 0.55%點眼液組對於 IVCM 評分的下降程度優於 CH 0.10%點眼液組，詳如表六。

表六 主要療效結果

療效指標	vCH 0.55%組 (總眼數=22)	分析 眼數	CH 0.10%組 (總眼數=20)	分析 眼數	<i>p</i> 值
IVCM基礎期評分(分)					
平均值 $\pm$ 標準差	10.6 ± 4.2	20	10.8 ± 3.5	20	
範圍	3.2 to 19.0		4.2 to 16.2		
治療90天後IVCM評分(分)					
平均值 $\pm$ 標準差	6.0 ± 2.1	20	9.8 ± 3.8	17	0.001
範圍	2.0 to 9.6		5.0 to 17.7		
治療90天後IVCM評分與基礎期相比絕對改變量(分)					
平均值 $\pm$ 標準差	-4.6 ± 3.1	20	-0.5 ± 3.4	17	<0.0001
範圍	-11.0 to -0.6		-7.6 to 6.5		
治療90天後IVCM評分與基礎評分相對改變量(%)					
平均值 $\pm$ 標準差	-40.4 ± 16.0	20	-0.7 ± 33.0	17	
範圍	-64.7 to -8.3		-46.9 to 63.1		
IVCM, in vivo confocal microscopy					

- II. 次要療效結果分析：研究期間，經過 90 天的治療，vCH 0.55%點眼液組的畏光程度（ $p = 0.0048$ ）與 CCCSs 的改善情形（ $p = 0.0015$ ）皆統計上明顯優於 CH 0.10%點眼液組，且與 IVCM 評分的降低同時發生。然而，OCT DCD 的改善僅出現在 vCH 0.55%點眼液組（CH

0.55% 平均降低 46.3 μm ，0.1%CH 平均增加 10.6 μm)。詳如表七。

表七 次要療效結果

療效指標	vCH 0.55%組 (總眼數=30)	分析 眼數	CH 0.10%組 (總眼數=32)	分析 眼數	p 值
試驗人員評估畏光的程度(平均值 $\pm$ 標準差)					
基礎值	1.87 $\pm$ 1.17	30	1.68 $\pm$ 1.05	31	
治療90天後的改變量	-0.63 $\pm$ 0.77	30	0.07 $\pm$ 0.44	31	0.0048
角膜胱胺酸晶體評分，CCCSs(分)(平均值 $\pm$ 標準差)					
基礎值	2.26 $\pm$ 0.56		1.98 $\pm$ 0.50		
治療90天後的改變量	-0.59 $\pm$ 0.52	30	0.11 $\pm$ 0.24	30	0.0015
胱胺酸晶體的深度，OCT DCD (μm)(平均值 $\pm$ 標準差)					
基礎值	275 $\pm$ 159	30	260 $\pm$ 167	29	
治療90天後的改變量	-46.3 $\pm$ 55.3	28	10.6 $\pm$ 43.6	29	0.0031
CCCSs, corneal cystine crystal scores ; vCH, viscous cysteamine hydrochloride ; OCT DCD, depth of crystal deposition by optical coherence tomography					

E. 不良反應與安全性結果

I. 不良反應事件與嚴重不良反應事件分析

研究期間兩組病人共發生 123 件不良反應事件 (adverse event, AE)，其中，vCH 0.55%點眼液組的 10 名病人 (66.7%) 共發生了 54 例 AE (43.9%)，CH 0.10%點眼液組的 13 名病人 (81.3%) 發生 69 例 AE (56.1%)。vCH 0.55%點眼液組與 CH 0.10%點眼液組分別有兩位與一位病人因發生 AE 而暫停藥物的治療，但 AE 皆獲認定與治療無關。此外，研究期間皆無發生死亡病例，惟發生 4 件嚴重不良事件 (serious AE, SAE)^P，但皆獲認定與點眼液藥物治療無關。vCH 0.55%點眼液組中有 1 名受試者因 AE 而停止治療，但 CH 0.10%點眼液組則無。

關於與眼睛相關的 AE，HAS 的報告[55]指出 CHOC 試驗中有一位使用本案藥品的病人發生角膜血管新生 (neovascularisation)，且遭認為可能與本案藥品有關。EMA 報告[58]中則提及有三位使用本案藥品的 CHOC 試驗個案，分別發生中度的結膜充血、過敏性結膜炎和流淚增加的情形，並提醒未來需觀察長期使用本案藥品後發生預先訂定之嚴重眼部不良事件的可能性。

II. 點眼藥液時的局部反應分析

^P vCH 0.55%點眼液組有 2 名病人發生胃腸炎和疲勞感增加，CH 0.10%點眼液組有 2 名病人發生胃腸炎和角膜移植排斥。

有關藥物局部反應方面，所有 vCH 0.55%點眼液組的 15 位病人皆有發生，CH 0.10%點眼液組則有 11 位病人發生；兩組個案最常發生的反應皆為燒灼感、發紅和視力模糊。整體而言，眼睛相關的不適多為輕度或中度（83.4%），少數（16.2%）為重度，極少數為（0.3%）難以忍受的程度。而有 98%的病人發生 LDARs 不適感的情況在滴注後一小時內會改善，持續超過一小時者多為眼睛出現紅腫（42.5%）與視力模糊（25.5%）等現象，詳見表八。

表八 點眼藥水的安全性及反應分析

	vCH 0.55%組 N=15	CH 0.10%組 N=16
不良事件, n(%)		
所有不良事件	10(66.7)	13(81.3)
嚴重不良事件	0	0
治療相關不良事件	2 (13.3)	1 (6.3)
嚴重不良事件	2 (13.3)	2 (13.5)
死亡	0	0
藥物局部反應, n(%)		
任何藥物局部反應	15(100.0)	11(68.8)
刺痛	12(80.0)	8 (68.8)
發紅	9 (60.0)	7 (43.8)
燒灼感	10(66.7)	4 (25.0)
視力模糊	9 (60.0)	4 (25.0)
瘙癢	6 (40.0)	4 (25.0)
其他	3 (20.0)	3 (18.8)

N為每組病人人數，n為發生事件的人數

III. 眼部安全性分析

vCH 0.55%點眼液組與 CH 0.10%點眼液組皆未出現眼部安全性問題。此外，與基礎值相比，vCH 0.55%點眼液組在第 30 天與 90 天的視覺對比敏感度^q(visual contrast sensitivity scale) 和角膜染色^r改善的程度皆比 CH 0.10%點眼液組多。然而，兩組在視力、眼壓、眼底的檢查皆無統計上明顯的變化，詳見表九。

表九 眼部安全性分析

分析項目	vCH 0.55%組 (N=30)	n	CH 0.10%組 (N=32)	n
------	----------------------	---	---------------------	---

^q 視覺對比敏感度[54]：使用對數刻度（logarithmic scale）評估視覺對比敏感度。

^r 角膜染色測試評分[54]：評估角膜受損情形透過角膜螢光素染色和裂隙燈檢查來確定角膜上擦傷、刮痕、不規則，或因退化性造成角膜形狀的改變。

視力評分(logMAR [†] ;平均值 ± 標準差)				
基礎值	0.24 ± 0.36	22	0.16 ± 0.30	29
治療30天後的改變量	-0.06 ± 0.11	22	-0.02 ± 0.10	29
治療90天後的改變量	-0.10 ± 0.15	22	-0.07 ± 0.15	29
視覺對比敏感度評分(平均值 ± 標準差)				
基礎值	0.57 ± 0.37	22	0.44 ± 0.31	29
治療30天後的改變量	-0.13 ± 0.17	22	-0.03 ± 0.14	26
治療90天後的改變量	-0.20 ± 0.27	22	-0.14 ± 0.20	27
角膜染色評分(平均值 ± 標準差)				
基礎值	2.1 ± 4.4	30	0.9 ± 2.6	31
治療30天後的改變量	-1.6 ± 3.5	30	0.2 ± 0.8	31
治療90天後的改變量	-1.5 ± 3.2	30	-0.6 ± 2.5	31
眼壓(mmHg)(平均值 ± 標準差)				
基礎值	15.6 ± 4.2	28	15.1 ± 2.9	23
治療30天後的改變量	15.8 ± 3.2	28	14.8 ± 2.5	24
治療90天後的改變量	15.0 ± 3.2	27	13.0 ± 3.0	24

N 為每組的眼睛數目，n 為列入分析的眼睛數目

IV. 眼科藥物耐受性比較 (COMTol) 問卷分析

NHS 的評估報告中指出，由五名病人填寫的「眼科藥物耐受性比較 (COMTol) 問卷」結果顯示，相較於使用 CH 0.10%，所有病人均表示比較喜歡 CH 0.55%。

【OCT-1臨床試驗[40]】

A. 試驗設計

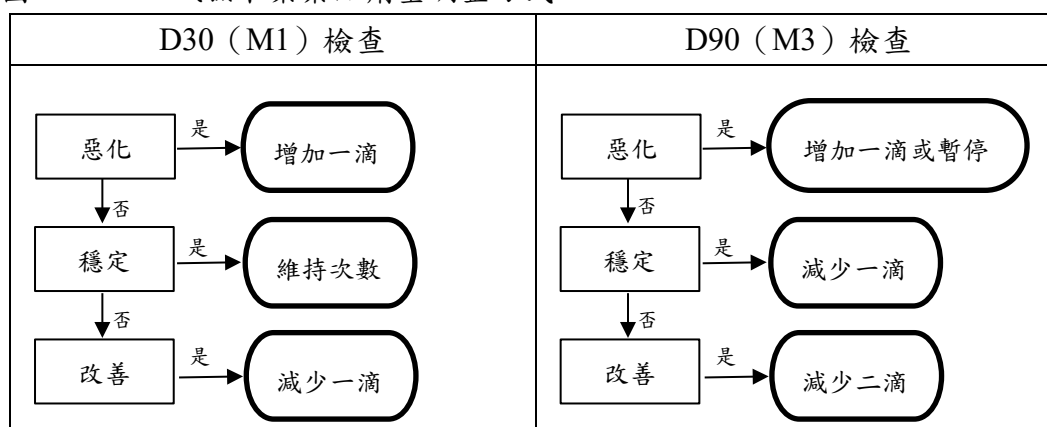
此篇臨床試驗為開放性、劑量反應，第 I/IIa 期前導性研究，於 Quinze-Vingts 國家眼科中心進行，共收納 8 名個案。研究的主要目的為評估本案藥品的療效及安全性，次要目的是經由經驗估算最低的有效劑量。收錄族群為白血球內胱胺酸濃度 >1.5 nmol half-cystine/mg protein 的 3 歲以上嬰兒型腎病胱胺酸血症病人病友以確認之角膜結晶沉積，且在進入試驗前，已服用全身性的 cysteamine (Cystagon®)，並已接受 CH 0.1% 點眼液（每天 3 至 5 次）的病人。

開始試驗前〔試驗開始前30天 (D-30/M-1)〕至進入試驗的第一天 (D1/M0)，

[†]使用 logMAR 量表評估視力[54]，視力表由數行的字母組成，每行字母的大小逐漸減小，以 LogMAR 值代表視力，數值範圍由 0.0（正常視力）到 1.68（無法閱讀圖表上的任何字母）進行量化。低的 logMAR 值代表較佳的視力。

所有病人皆由CH 0.1%點眼液改為使用本案藥品，濃度為0.1%，與原CH 0.1%點眼液相同；之後根據眼科醫師的評估結果，在D30（M1）和D90（M3）調整劑量，調整方式如圖一，以減少點藥水頻率為目標，除非胱胺酸晶體堆積的情形惡化，否則將於D90後維持使用頻率及濃度至試驗結束。在長達4年的試驗期間，將由眼科醫師進行相關的檢查，以作為療效評估指標的結果，檢查時間點為D-30、D1（基礎值）、D30、D90、M6，之後的4年期間（至M48）每6個月進行一次；每次就診時亦進行不良事件和嚴重不良事件的監測與紀錄，以作為安全性評估指標的結果。

圖一 OCT-1試驗本案藥品劑量調整方式



B. 療效指標

- (1) 主要指標：IVCM評分，包含7層角膜
- (2) 次要指標：畏光程度、角膜胱胺酸晶體評分（corneal cystine crystal scores，CCCSs）、晶體堆積深度評估（OCT DCD）、角膜中心厚度評估（central corneal thickness，OCT CCT）^v、視力、眼內壓

C. 病人基本資料及特徵

該試驗納入了8名胱胺酸血症病人者，其中包含兒童4名，青少年3名，成人1名；受試者進入試驗時的平均年齡為12.1 ± 4.6歲（範圍：7至21歲）。其他相關資訊如表十。

表十 病人基本資料及特徵

OCT-1 試驗	平均值 ± 標準差	中位數	範圍
性別, n (%)	男: 2/女: 6		
診斷疾病時年齡 (月)	17.5 ± 10.8	16	0-38

^v 經由眼科光學斷層掃描（Optical Coherence Tomography，OCT）評估角膜中心的厚度，以μm為單位。

納入試驗時年齡(歲)	12.1 ± 4.6	12	7-21
納入試驗時得病時間(年)	6.9 ± 4.9	7	0-19
已接受腎臟移植, n	3		
白血球內胱胺酸濃度 (nmol half-cystine/mg protein)	2.6 ± 1.9	2	0.8-5.6
CH 0.1%點眼液 (點眼滴數/每天)	4.0 ± 0.5	4	3-5

D. 療效分析結果

- I. 主要療效 (IVCM 評分) 結果分析：而經過 90 天 (D90: 8.19 分) 與 48 個月後 (M48: 8.13 分)，IVCM 評分皆統計上明顯比基礎值 (D1: 11.38 分) 低，且具統計差異 (D90: $p = 0.038$ 、M48: $p = 0.001$)，詳如表十一。
- II. 次要療效結果分析：自 D1 開始，CCCSs 至 M6 期間略有改善，之後呈現穩定的狀態；OCT DCD 評估自 D1 開始下降至 M12，並維持穩定至 M48；畏光程度 (由 2.5 分降至 1.6 分) 與 IVCM 評分同樣都是自 D1 開始下降至 M48，並維持穩定至試驗結束；視力與 OCT CCT 評估則在研究期間皆無統計上明顯變化；惟眼壓未有改善也沒有維持穩定狀態，由 D1 開始至 M48 呈現升高趨勢 (從 $[11.8 \pm 2.5]$ mm Hg 至 $[14.8 \pm 2.3]$ mm Hg)，但未達統計上的差異。詳如表九。
- III. 其他療效相關結果分析：自 D1 至 D90，點藥水次數由每日 (4.0 ± 0.5) 滴減少至每日 (3.0 ± 0.9) 滴。

表十一 主要及次要療效結果

時間	D-30/M-1	D1/M0	M1	M3	M6	M12	M24	M36	M48
IVCM 評分(分)	11.38 (3.38)	11.38 (2.94)	9.88 (3.18)	8.19 (3.06)	8.63 (3.91)	8.13 (3.63)	7.88 (3.88)	7.50 (3.65)	8.13 (4.15)
CCCSs(分)	2.94 (0.11)	2.91 (0.13)	2.88 (0.18)	2.78 (0.22)	2.75 (0.2)	2.81 (0.21)	2.75 (0.29)	2.73 (0.32)	2.75 (0.32)
OCT DC(μm)	301.4 (105.1)	306.4 (98.90)	296.1 (106.0)	279.2 (109.7)	285.6 (107.2)	271.4 (111.0)	259.1 (121.6)	266.6 (123.0)	265.1 (119.3)
OCT CCT(μm)	538.3 (22.2)	543.1 (28.6)	544.3 (28.9)	537.0 (23.1)	544.3 (24.8)	546.2 (28.2)	549.5 (26.4)	550.6 (26.2)	552.8 (27.3)
畏光程度	2.8 (1.11)	2.5 (0.9)	2.6 (0.8)	2.0 (0.9)	2.2 (1.3)	2.2 (0.8)	1.5 (0.5)	1.4 (0.8)	1.6 (1.0)
視力(logMAR)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)
眼壓(mmHg)	10.8 (2.0)	11.8 (2.5)	11.4 (2.4)	12.4 (1.8)	11.5 (3.2)	13.2 (2.1)	14.7 (2.5)	13.9 (2.2)	14.8 (2.3)
CCCSs, corneal cystine crystal scores ; vCH, viscous cysteamine hydrochloride ; IVCM, in vivo confocal microscopy ; OCT CCT, central corneal thickness by optical coherence tomography ; OCT DCD, depth of crystal deposition by optical coherence tomography									

各指標皆以平均值（標準差）表示

E. 安全性分析結果

在本試驗的4年期間，沒有發生嚴重不良事件，也沒有發生與研究藥物相關的嚴重不良事件。4年期間總共有44起不良事件發生，其中7位病人發生的不良事件皆與本身疾病或是合併症有關，只有一位個案發生瞼板囊腫(meibomian cyst)被認為無法判斷是否與本案藥物相關之事件。而在試驗的24個月內，所有病人都表示點藥水時會有不適症狀，包括點藥後刺痛(55%)、視力模糊(25%)和灼燒感(19%)。然而，在試驗的最後30天，只有兩位病人有主訴點藥後的不適(刺痛感)。此外，在試驗第30天發現，與CH 0.10% (visual analog scale [VAS]^w 7.3 ± 8.7 mm)相比較，本案藥品(VAS 27 ± 19.7 mm)點藥時發生的刺痛感較為明顯。EMA報告中針對OCT-1試驗的不良事件提及，點藥時LDAR持續時間的最長持續時間為17.5秒，中位數為5秒，LDAR通常為短暫的，研究期間發現LDAR的程度有下降的趨勢；關於點藥時的疼痛分數(VAS)，在第30天平均為27mm，並且隨著時間的推移呈現下降的趨勢(第90天：小於20mm，第60個月：7mm)。嚴重不良事件方面，雖有一位病人同時出現雙眼角膜血管新生和視乳頭水腫的嚴重不良事件，但最後被認定與本案藥品的治療無關。

F. 服藥遵醫囑率

所有病人在48個月內皆完整參與此試驗，並完成所有時間點的醫師訪視與檢查。由每日的點藥紀錄可知，於M18時的藥物使用遵醫囑率達95%，但18個月後多數個案並沒有每日紀錄，故無法取得確切的資料。

【系統性文獻回顧暨統合分析類文獻】

由Kaur等人於2021年發表的系統性文獻回顧暨網絡統合分析研究[59]，針對局部半胱胺酸點眼液用於治療角膜胱胺酸血症的七篇觀察型的比較試驗與隨機控制試驗作分析，使用的點眼液劑包含不同濃度的CH，如0.1%、0.3%、Cystaran (0.44% cysteamine hydrochloride+ 0.01% benzalkonium chloride)、與性狀為黏稠狀態的本案藥品(CH 0.55%)等，評估上述點眼液的療效與安全性。此研究聲明未接受資助。

與安慰劑或對照組(normal saline)相比，cysteamine (CH 0.1%、CH 0.3%)對於角膜胱胺酸血症的改善與治療反應明顯較好(風險比[risk ratio]為16；95%置信區間[confidence interval, CI]為2.30至111.37)；且對於晶體密度評分(crystal density score)的改善也有明顯的效果(平均差異[mean different]為-0.80；95% CI為-1.56至-0.04)；但對於對比敏感度則沒有顯著性的助益(RR為7.00；95% CI

^w 以0至100 mm為量尺，0mm表示不痛，100mm表示可想像到的最大痛楚，由病人指出疼痛的程度。

為0.47至103.27)。

另外，此篇文獻針對本案藥品與標準配方作比較，但此比較部分是納入上述CHOC試驗與OCT-1試驗。作者認為整體來看本案藥品在CCCSs、IVCM評分、角膜晶體深度和畏光評分的表現皆優於標準配方，但使用本案藥品發生的視力模糊(RR 2.70; 95% CI: 1.09至6.69)與局部不良反應較常見(RR 1.47; 95% CI: 1.10至1.97)，而局部不良反應中以燒灼感(RR 2.67; 95% CI: 1.06-6.70)最為常見。不過SAE則無統計上明顯差異(RR 1.07; 95% CI: 0.17至6.64)。

(五) 建議者提供之資料

建議者簡要說明其在PubMed利用相關關鍵字進行搜尋，獲得本案藥品相關研究。該過程雖描述清楚，惟整體過程未依系統性文獻回顧方式進行，故無法得知建議者獲得之研究是否已完整呈現本案藥品之實證情形。

建議者共提供5篇發表文獻，包括2篇個案報告[60, 61]、2篇臨床試驗（一篇為第三期開放性隨機分配試驗[42]，另一篇為開放性標籤、劑量反應，第I/IIa期前導性研究[40]）以及1篇回溯性觀察型研究[41]。

兩篇臨床試驗為CHOC試驗與OCT-1試驗，其研究結果已於前述，於此不再贅述。2篇分別針對15歲與36歲角膜胱胺酸血症個案做治療的個案報告，皆為追蹤使用本案藥品一年，每天使用四次治療對於角膜胱胺酸晶體堆積改善的效果，兩報告皆指出本案藥品可改善畏光的程度，且可減少角膜胱胺酸晶體的堆積，然而，本報告考量兩篇皆為單一個案報告的結果，故未納入評估。

另有1篇回溯性觀察型研究，其研究目的為探討自2013年9月到2017年6月期間，接受法國臨時授權使用本案藥品治療之病人，評估其使用後的安全性和有效性報告。納入個案中每天每眼平均滴注的滴數為3.3滴，其中約有55.4%的病人為每天每眼使用4次眼滴劑，43.4%的病人為每天使用1至3次不等的頻率。雖研究追蹤結果的時間與次數皆不一致，但整體研究結果顯示，經過39至45個月的追蹤，本案藥品在CCCSs和改善畏光程度皆具有持續功效。此外，此篇文獻總共報告了47件不良事件，其中，有10%的病人自覺使用此藥物會有眼睛刺激(灼熱感)的不適，為發生最多(29.8%)的不良事件；其次為眼睛疼痛感(5.4%的病人)與視力模糊(3.1%的病人)，分別約佔所有不良事件的17%與8.5%。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Cystadrops 3.8 mg/mL 點眼液的主成分為 cysteamine (mercaptamine)，本次建議者申請本案藥品納入健保給付，給付條件為「治療兩歲以上兒童及成人胱胺酸血症病人之角膜胱胺酸結晶堆積」。截至 2023 年 8 月 4 日止，本案藥品尚未取得衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 核准之藥品許可證。本案藥品於 2022 年 2 月已獲得衛生福利部國民健康署認定為罕藥，適應症為：「用於二歲以上兒童及成人因胱胺酸血症 (cystinosis) 導致角膜胱胺酸結晶堆積之治療。」

綜合上述資訊，針對治療角膜胱胺酸血症的點眼液劑型，台灣尚無核准的藥物，參考上述文獻對於治療現況的敘述、以及臨床試驗相關之文獻，本報告認為本案藥品無合適的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH 參考 CHOC 試驗，於 2019 年 06 月公告，建議給付本案藥品，用於治療胱胺酸血症 (cystinosis) 之成人與 2 歲以上兒童，且合併有角膜胱胺酸晶體堆積物 (corneal cystine crystal deposits, CCCDs) 的症狀；建議給付條件包括：(1) 病人被診斷為胱胺酸血症並有角膜胱胺酸晶體堆積物的證據，(2) 病人須經由具有處置胱胺酸血症合併有角膜胱胺酸晶體堆積物的眼科醫師照護，(3) 須降低藥價。CADTH 也提及目前角膜胱胺酸晶體堆積物的病人需自行到專業藥房調劑複合的 cysteamine hydrochloride 點眼液進行治療，調劑方式乏標準化，且此類的複合滴劑需冷藏保存，期限短、給藥次數頻繁（每一到兩個小時需給藥一次），可能會降低病人藥物使用的遵醫囑性。委員會表示，建議應考慮減少給藥的頻率以及藥劑的保存方式。

除此之外，本報告另行搜尋並獲得 NHS 與 HAS (法國) 相關資料報告。兩個組織也參考 CHOC 與 OCT-1 試驗提出相關療效與安全性的內容評估內容，並且認本案藥品可用於治療成人和 2 歲以上兒童角膜胱胺酸晶體的堆積。HAS 另外指出，本案藥品使用 benzalkonium chloride 作為防腐劑，此物質會引起結膜炎和眼睛表面毒性等不良反應，但由於目前還缺乏可靠的數據，無法證明長期使用本案藥品是否會造成眼睛的病變。

(三) 相對療效及安全性

本報告經電子資料庫搜尋後，支持本案藥品臨床實證來自 1 項開放性標籤、隨機、多中心、雙臂、比較性的第三期樞紐性臨床試驗 (CHOC 試驗) 及 1 筆系統性文獻回顧及統合分析類文獻；並另納入 1 項開放式作業、劑量反應，第 I/IIa 期前導性研究 (OCT-1 試驗)。分別摘要說明如後：

1. CHOC 臨床試驗

CHOC試驗為開放式作業、隨機、多中心、雙臂、比較性的第三期樞紐性臨床試驗。收錄族群為2歲以上經檢驗白血球內胱胺酸濃度 >1.5 nmol half-cystine/mg protein的胱胺酸血症病人，且近3個月內經裂隙燈檢查證明有角膜胱胺酸晶體堆積，受試者隨機分派至接受vCH 0.55 %點眼液組（即本案藥品Cystadrops）或標準藥物CH（CH 0.10%）點眼液組，兩組皆為每隻眼睛滴注1滴，每天四次，雙眼點眼藥水持續90天。

主要療效分析結果顯示，vCH 0.55%點眼液組（ $[-4.6 \pm 3.1]$ ，相對變化： $[-40 \pm 16]\%$ ）的IVCM評分下降程度統計上明顯比CH 0.10%點眼液組（ $[-0.46 \pm 3.38]$ 分，相對變化： $[-0.7 \pm 33.0]\%$ ）大（ $p < 0.0001$ ）。次要療效分析分面，vCH 0.55%點眼液組（ -0.63 ± 0.77 ）的畏光程度改變情形（ $p = 0.0048$ ）與CCCSs（ -0.59 ± 0.52 分）的改善情形（ $p = 0.0015$ ）皆統計上明顯優於CH 0.10%點眼液組（畏光程度： $[0.07 \pm 0.44]$ 、CCCSs： $[0.11 \pm 0.24]$ 分），且與IVCM評分的降低同時發生。然而，角膜胱胺酸晶體的深度的改善僅出現在vCH 0.55%點眼液組（減少 $[46.3 \pm 55.3]$ 分）。

安全性分析結果方面，本試驗的兩組病人都有發生不良事件，其中，vCH 0.55%點眼液組的10名病人共發生了54例不良事件（43.9%），CH 0.10%點眼液組的13名病人發生69例不良事件（56.1%）。vCH 0.55% 點眼液組與CH 0.10% 點眼液組分別有兩位與一位病人發生的AE與治療相關。有關藥物局部反應方面，兩組個案（vCH 0.55% 點眼液組: 33.3%，CH 0.10% 點眼液組: 68%）皆有發生與眼睛相關的不良事件，最常發生的反應為燒灼感、發紅和視力模糊。整體而言，眼睛相關的不適多為輕度或中度（83.4%），少數（16.2%）為重度，極少數為（0.3%）難以忍受的程度。而有98%的病人發生不適感的情況在滴注後一小時內會改善，持續超過一小時者多為眼睛出現紅腫（42.5%）與視力模糊（25.5%）等現象。

2. 系統性文獻回顧暨統合分析類文獻

此篇系統性文獻回顧暨網絡統合分析研究除了分析不同濃度的cysteamine hydrochloride（CH）對於角膜胱胺酸堆積的療效以外，特別針對兩種新配方做分析，其中，文獻內容提及有兩篇研究針對Cystadrops作分析，整體來看，Cystadrops對於CCCSs、IVCM評分、角膜晶體深度和畏光評分的表現皆優於標準配方，但使用Cystadrops發生的視力模糊（RR 2.70；95% CI：1.09-6.69）與局部不良反應較常見（RR 1.47；95% CI：1.10 to 1.97），而局部不良反應中以燒灼感（RR 2.67；95% CI：1.06 to 6.70）最為常見。

3. OCT-1 臨床試驗

此試驗為開放性、劑量反應，第 I/IIa 期前導性研究，研究的主要目的為評估Cystadrops 的療效及安全性。收錄族群為白血球內胱胺酸濃度 >1.5 nmol

half-cystine/mg protein 的 3 歲以上嬰兒型腎病胱胺酸血症病人，且在進入試驗前，已服用全身性的 Cystagon[®]，並接受 CH 0.1%點眼液（每天 3-5 次）的病人。進入試驗的第一天（D1/M0），所有病人皆由 CH 0.1%點眼液改為 Cystadrops，根據眼科醫師的評估結果，在 D30 和 D90 調整劑量，試驗長達 4 年，追蹤時間點為 D30、D90、M6，至 M48（M6 至 M48 間每 6 個月進行一次）。每次追蹤即執行眼科相關檢查，以作為療效評估指標及安全性評估結果分析。

療效分析結果方面，IVCM 評分為主要療效指標，經過 90 天與 48 個月後的治療，IVCM 評分由平均為 11.38 分的基礎值分別下降至 8.19 分（ $p = 0.038$ ）與 8.13 分（ $p = 0.001$ ），且皆具有統計上顯著差異。次要療效指標評估包括畏光程度、CCCSs、OCT DCD、OCT CCT、視力、眼內壓，自開始使用 Cystadrops 後 6 個月，CCCSs 呈現輕微改善（第 1 天: 2.91 分，第 6 個月: 2.75 分），之後的 4 年期間皆呈現穩定狀態；OCT DCD 則是自第 1 天的 $306.4 \mu\text{m}$ ，持續下降 1 年後平均為 $271.4 \mu\text{m}$ ；畏光程度的改善趨勢與 IVCN 評分相同，自第 1 天的 2.8 分下降至第 48 個月: 為 1.6 分；而四年的追蹤期間，視力與 OCT CCT 皆無統計上明顯變化，但眼壓則呈現升高趨勢（第 1 天: $[11.8 \pm 2.5] \text{ mm Hg}$ ，第 48 個月: $[14.8 \pm 2.3] \text{ mm Hg}$ ）。

安全性分析結果方面，在本試驗的 4 年期間總共有 44 起不良事件，沒有發生嚴重不良事件，也沒有發生與研究藥物相關的明顯不良事件。在試驗的 24 個月內，所有病人都表示滴注時會有不適症狀，包括滴注後刺痛（55%）、視力模糊（25%）和灼燒感（19%）。然而，在試驗的最後 30 天，只有兩位病人有主訴滴注後的不適（刺痛感）。此外，與 CH 0.1%相比較，Cystadrops 滴注時發生的刺痛感較為明顯。

（四）醫療倫理

本案藥品無系統性蒐集之相關資料可供參考，於此摘述加拿大 CADTH 評估報告提及之病友意見作為補充。

病友團體指出患有胱胺酸血症的病人會出現胃腸道症狀（嘔吐、腹瀉和腹痛）、肌肉萎縮、吞嚥困難和作嘔、口腔異味、體臭味、角膜內晶體堆積導致角膜疾病和對光敏感、極度口渴和排尿、認知功能下降、佝僂病、骨質軟化。其他影響包括腎衰竭、多重器官衰竭和糖尿病。調查發現，角膜上的結晶體堆積和/或對光敏感是最常見的症狀。

胱胺酸血症對病人及其照顧者皆產生明顯影響，包括因需服用速釋型（immediate-release）半胱胺酸而中斷睡眠、需經常就醫看診以及並需其他醫療專業人員協助、因治療與支持性照護所需的費用造成的經濟負擔以及社會隔離。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2019 年 6 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2023 月 8 月 1 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至 2023 月 8 月 1 日止，查無相關資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告： 2023 月 8 月 1 日止，查無相關資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	未提供

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [52]

加拿大 CADTH 於 2019 年 6 月公布，建議有條件將 cysteamine hydrochloride 0.55%(簡稱 CH 0.55%)給付於有角膜胱氨酸晶體沉積物(corneal cystine crystal deposits, 簡稱 CCCDs)的胱胺酸症成人或是兩歲以上兒童病人，建議納入給付的條件包括廠商須進行降價。

廠商於加拿大建議 CH 0.55%的支付價格為每支 1,986 加幣/5ml，每年藥費為 103,272 加幣。在經濟評估部分，廠商提交一份成本效用研究，介入策略為每日使用 4 滴的 CH 0.55%，比較策略為最佳支持性療法，模型的病人族群

為兩歲以上有 CCCDs 的胱胺酸症病人，以加拿大公共醫療照顧付費者 (public health care payer) 觀點，評估期間為終生(至多 63 年，平均 25 年)，折現率為 1.5%，採用馬可夫模型將病人的健康狀態分為「生存」與「死亡」兩個階段，該模型著重於胱胺酸症的眼部疾病，並未考慮非眼部的胱胺酸症疾病。在生存的健康狀態下，模型假設病人可能發生的眼部疾病狀況，如畏光、視力障礙、帶狀角膜病、眼瞼痙攣、絲狀角膜炎和角膜血管化，在每三個月的循環周期中，模型假設病人可能會出現一種或多種眼部疾病狀況，在使用 CH 0.55% 的病人發生眼部疾病的機率參數來自 CHOC 試驗，在接受最佳支持性療的病人族群採用疾病自然病程與專家意見，在進入模型初期，假設所有的病人都處於生存期且具絕佳的健康狀態，費用與效用值來自文獻、專家意見及安大略省地方衛生機構(Ontario Ministry of Health and Long-Term Care Schedule of Benefits)。在廠商的基礎方案分析，使用 CH 0.55% 的 ICER 為 162,755 加幣/QALY gained。

加拿大 CADTH 認為廠商經濟評估模型包含以下限制：

- 模型將健康狀態分為「生存」與「死亡」兩個階段，無法充分呈現胱胺酸症病人疾病歷程變化的臨床意義。如果治療對死亡率有影響，僅考慮生與死可能是合適的，但 CH 0.55% 不會影響死亡率。模型僅考慮眼部相關疾病，沒有考慮到胱胺酸症病人出現非眼部疾病時，可能影響生活品質。
- CADTH 指出複合半胱胺眼滴劑(compounded cysteamine ophthalmic drops)是加拿大目前的可能用藥，加拿大衛生部指引建議若病人能夠使用 Cystadrops 之類的產品則不應再使用複合滴劑，因此並無將其視為比較品。
- 廠商的試驗並未針對 CH 0.55% 與最佳支持性療法進行比較，也沒有間接比較數據，因此 CH 0.55% 與 BSC 之間的相對效益仍不確定。
- CADTH 臨床審查點出了臨床試驗的研究限制，包括試驗的開放性設計、評估結果的確效、對照組及缺乏長期數據，這增加了 CH 0.55% 在療效上的不確定性。
- 模型的效用值參數和負效用值參數係基於假設論說，具有不確定性，在基礎期的效用值參數設定以及畏光的負效用值參數設定，似乎高估了 CH 0.55% 治療的好處。
- 部分臨床相關的假設，包括服藥遵醫囑率、開始治療的年齡、帶狀角膜病的持續時間以及發生機率，CADTH 諮詢臨床專家認為上述假設不符合臨床現況，以致經濟評估結果具有不確定性。

加拿大 CADTH 無法處理上述的研究限制，在 CADTH 重新進行的經濟評估模型，使用的效用值參數更能代表加拿大人及試驗設定，畏光和失明的負

效用值有所更動，根據試驗假設進入模型時的年齡為 17 歲，並調降模型的服藥遵醫囑率比例，以及排除帶狀角膜炎的發生，更新視力喪失費用，以反映付費者觀點。

加拿大 CADTH 重新分析結果顯示 CH 0.55 相較於最佳支持性療法，病人的成本費用增加 170 萬加幣，並增加 2.34 個 QALY，基礎方案分析結果為每增加一個 QALY 需要多花費 736,828 加幣。若要達到每增加一個 QALY 所需的花費低於 100,000 加幣，須降價 80%；若要達到每增加一個 QALY 所需的花費低於 50,000 加幣，則須降價 87%。惟受限於模型諸多研究限制，以致評估結果具有高度不確定性。

2. PBAC（澳洲）

至 2023 月 8 月 1 日止，查無相關資料。

3. NICE（英國）

至 2023 月 8 月 1 日止，查無相關資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

至 2023 月 8 月 1 日止，查無相關資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、結果測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	角膜胱胺酸結晶堆積的胱胺酸血症病人(兩歲以上)
Intervention	Cysteamine 眼用滴劑
Comparator	未設限

Outcome	未設限
Study design	經濟評估相關研究

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 8 月 8 日止，以“cysteamine”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

未尋獲本案相關的成本效益研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料:未提供

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

於 2023 年 6 月罕見疾病通報個案表，胱胺酸血症累計通報個案共 7 名，尚無死亡通報個案。於 2023 年罕病年報，Cystagon (藥品成分 Cysteamine Bitartrate) 於 2020、2021 兩年用藥人數皆為 2 人。

(二) 核價參考品之建議

參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，本報告建議核價參考品選擇之考量說明如後：

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2020 編碼為 S01XA21，屬「S01XA：Other ophthalmologicals」類，同屬此分類的藥品成分共 27 項，但於西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢網頁進行查詢，並無任一藥品(不限 ATC 分組)獲衛福部核可於本次申請給付的適應症範圍。

於 2023 年罕病年報，Cystagon(藥品成分 Cysteamine Bitartrate)適應症為腎胱胺酸病(nephropathic cystinosis)，此藥雖獲健保給付但與本品適用範圍不同。

綜上，本報告評估本品並無合適的核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者評估方式詳如後述：

(1) 臨床使用地位

建議者目前考量並無類似藥品可供治療，認為本案屬新增關係。

(2) 目標族群推估

參考國健署公告之胱胺酸血症通報個案數，建議者預估 2022 年前既有病人數共 7 人，未來新發個案數則是依據文獻[62]評估亞洲病人發生率低於歐美人士，因此假設台灣未來新發個案數 1/300,000，參考國發會人口推估換算未來每兩年出現一位新病人，又因本品適應症限制病人年齡兩歲以上，建議者將目標族群設定為兩歲以上的胱胺酸血症病人。綜上，建議者評估未來五年兩歲以上的胱胺酸血症病人數為 8 至 10 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者依據自評市佔率，預估未來五年本品使用人數約 2 至 4 人。

(4) 本品年度藥費推估

建議者表示本品使用一週後應丟棄，理論上一年本品需使用 52 瓶，且 CHOC 臨床試驗中服藥遵醫囑率超過 90%，但參考 CADTH 評估報告假設服藥遵醫囑率為 75%，建議者以服藥遵醫囑率 75%及本品建議支付價推估未來五年本品年度藥費為第一年 380 萬元至第五年 760 萬元。

(5) 財務影響推估

建議者評估本品年度藥費即本案財務影響，預估未來五年的財務影響為第一年 380 萬元至第五年 760 萬元。

(6) 敏感度分析

建議者調整病人服藥遵醫囑率以及病人的市占率，評估結果如後表：

項目	服藥遵醫囑率	財務影響
基礎方案分析	75%	380 萬-760 萬
高推估-調高市占率	75%	400 萬- 980 萬
低推估-調低市占率	75%	200 萬- 580 萬
高推估-調高遵醫囑率	100%	510 萬-1,010 萬
低推估-調低遵醫囑率	50%	250 萬- 510 萬

2. 本報告評估方式詳如後述：

(1) 臨床使用地位

本報告認同目前並無類似藥品可供治療，本案屬新增關係。

(2) 目標族群人數推估

對於建議者參考國健署通報個案數預估既有病人數共 7 人，本報告認為應屬合理。另外，對於建議者評估亞洲人疾病發生率應是低於歐美人士，本報告參考日本 2019 年公開的疾病指引提到日本曾診斷為胱胺酸血症病人數僅 25 人^x，因此接受建議者亞洲人發生率較低的假設，評估未來五年兩歲以上的胱胺酸血症病人數為 8 至 10 人。

(3) 本品使用人數推估

對於建議者提供資料顯示僅 2 位病人專案申請本品，假設未來其餘既有病人不會使用本品，對此，本報告參考罕病年報 Cystagon[®](藥品成分 cysteamine bitartrate)用藥人數僅 2 人，雖然口服劑型 cysteamine bitartrate 無法作用於角膜胱胺酸上的晶體堆積，但可以理解目前有接受全身性治療的人數僅 2 人，故本報告接受建議者假設，預估未來五年本品使用人數約 2 至 4 人。

(4) 本品年度藥費推估

對於建議者參考 CADTH 評估報告假設服藥遵醫囑率為 75%，本品每週使用一瓶，本報告評估順從度的假設具不確定性，但尚可接受，故沿用建議者假設，預估未來五年本品年度藥費為第一年 380 萬元至第五年 760 萬元。

(5) 財務影響推估

本品年度藥費即本案財務影響，預估未來五年的財務影響為第一年 380 萬元至第五年 760 萬元。

(6) 敏感度分析

對於建議者提供資料顯示僅 2 位病人專案申請本品，因此假設本品的市占率約 30%至 50%，對此，本報告考慮到胱胺酸血症累計通報個案共 7 名，尚無死亡通報個案，由於胱胺酸血症病人發生眼睛侵犯的比例很高，雖然目前大部分的病人未申請接受 Cysteamine 治療，但不能在排除本案生效後申請使用本品，因此本報告將市占率調高至 80%，進行敏感度分析，預估未來五

^x https://jsimd.net/pdf/2019_cystinosis_guideline.pdf

年本品使用人數約 6 至 8 人，未來五年的財務影響為第一年 1,140 萬元至第五年 1,520 萬元。

七、經濟評估結論

1. 其他醫療科技評估報告部分，加拿大 CADTH 在降價的條件下同意給付，在廠商的基礎方案分析中，推估 CH 0.55% 的 ICER 為 162,755 加幣/QALY gained，而 CADTH 的基礎方案分析結果顯示 ICER 為 736,828 加幣/QALY gained。若要使 ICER 低於 100,000 加幣/QALY gained，須降價 80%；若要使 ICER 低於 50,000 加幣/QALY gained，須降價 87%。惟受限於模型諸多研究限制，以致 CADTH 認為經濟評估結果具有高度不確定性。
2. 財務影響部分，建議者評估未來五年之本品使用人數約 2 至 4 人，本案財務影響第一年 380 萬元至第五年 760 萬元。本報告評估建議者相關假設大致合理，亦評估本品使用人數約 2 至 4 人，本案財務影響第一年 380 萬元至第五年 760 萬元，惟考量胱胺酸血症病人發生眼睛侵犯的比例很高，若本品使用率增為 80%，則財務影響為第一年 1,140 萬元至第五年 1,520 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2024 年 11 月藥品專家諮詢會議建議本品納入健保給付，本報告按健保署提供的本品建議支付價重新進行財務影響評估，預估未來五年本品新增年度藥費及財務影響為第一年 312 萬元至第五年 624 萬元。

參考資料

1. Langman CB, Barshop BA, Deschenes G, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016; 89(6): 1192-1203.
2. Yang YJ, Hu Y, Zhao R, et al. First report of CTNS mutations in a Chinese family with infantile cystinosis. *ScientificWorldJournal* 2015; 2015: 309410.
3. 衛生福利部國民健康署. 112 年 6 月罕見疾病通報個案統計表. 2023. Accessed August 4, 2023.
4. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002; 347(2): 111-121.
5. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(1): 51-59.
6. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levtchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 47.
7. Niaudet P. Cystinosis. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/cystinosis?source=history_widget#H6. Accessed August 11, 2023.
8. Ivanova E, De Leo MG, De Matteis MA, Levtchenko E. Cystinosis: clinical presentation, pathogenesis and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12 Suppl 1: 176-184.
9. Schnaper HW, Cattel J, Merrill S, et al. Early occurrence of end-stage renal disease in a patient with infantile nephropathic cystinosis. *J Pediatr* 1992; 120(4 Pt 1): 575-578.
10. Servais A, Moriniere V, Grunfeld JP, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 27-35.
11. Attard M, Jean G, Forestier L, et al. Severity of phenotype in cystinosis varies with mutations in the CTNS gene: predicted effect on the model of cystinosis. *Hum Mol Genet* 1999; 8(13): 2507-2514.
12. Anikster Y, Lucero C, Guo J, et al. Ocular nonnephropathic cystinosis: clinical, biochemical, and molecular correlations. *Pediatr Res* 2000; 47(1): 17-23.
13. Schneider JA, Katz B, Melles RB. Update on nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1990; 4(6): 645-653.
14. Knoepfelmacher M, Rocha R, Salgado LR, et al. [Nephropathic cystinosis: report of 2 cases and review of the literature]. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 1994; 40(1): 43-46.

15. Lemire J, Kaplan BS. The various renal manifestations of the nephropathic form of cystinosis. *Am J Nephrol* 1984; 4(2): 81-85.
16. Chiaverini C, Sillard L, Flori E, et al. Cystinosin is a melanosomal protein that regulates melanin synthesis. *FASEB J* 2012; 26(9): 3779-3789.
17. Dufier JL, Dhermy P, Gubler MC, Gagnadoux MF, Broyer M. Ocular changes in long-term evolution of infantile cystinosis. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1987; 8(2): 131-137.
18. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(5): 706-711.
19. Levtschenko E. Endocrine Complications of Cystinosis. *J Pediatr* 2017; 183S: S5-S8.
20. Burke JR, El-Bishti MM, Maisey MN, Chantler C. Hypothyroidism in children with cystinosis. *Arch Dis Child* 1978; 53(12): 947-951.
21. Sadjadi R, Sullivan S, Grant N, et al. Clinical myopathy in patients with nephropathic cystinosis. *Muscle Nerve* 2020; 61(1): 74-80.
22. Iyob-Tessema H, Wang CS, Kennedy S, et al. Grip Strength in Adults and Children with Cystinosis. *Kidney Int Rep* 2021; 6(2): 389-395.
23. de Graaf-Hess A, Trijbels F, Blom H. New method for determining cystine in leukocytes and fibroblasts. *Clin Chem* 1999; 45(12): 2224-2228.
24. Chabli A, Aupetit J, Raehm M, Ricquier D, Chadeaux-Vekemans B. Measurement of cystine in granulocytes using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2007; 40(9-10): 692-698.
25. Jackson M, Young E. Prenatal diagnosis of cystinosis by quantitative measurement of cystine in chorionic villi and cultured cells. *Prenat Diagn* 2005; 25(11): 1045-1047.
26. Soliman NA, El-Baroudy R, Rizk A, Bazaraa H, Younan A. Nephropathic cystinosis in children: An overlooked disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(3): 436-442.
27. Wuhl E, Haffner D, Offner G, et al. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *J Pediatr* 2001; 138(6): 880-887.
28. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levtschenko EN. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(2): 205-215.
29. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med* 1993; 328(16): 1157-1162.

30. Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, Yang ML, Markello TC, Gahl WA. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(11): 3257-3261.
31. Nesterova G, Williams C, Bernardini I, Gahl WA. Cystinosis: renal glomerular and renal tubular function in relation to compliance with cystine-depleting therapy. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(6): 945-951.
32. Kleta R, Kaskel F, Dohil R, et al. First NIH/Office of Rare Diseases Conference on Cystinosis: past, present, and future. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(4): 452-454.
33. Kleta R, Bernardini I, Ueda M, et al. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J Pediatr* 2004; 145(4): 555-560.
34. Schneider JA, Clark KF, Greene AA, et al. Recent advances in the treatment of cystinosis. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18(4): 387-397.
35. Besouw M, Levchenko E. Growth retardation in children with cystinosis. *Minerva Pediatr* 2010; 62(3): 307-314.
36. van't Hoff WG, Gretz N. The treatment of cystinosis with cysteamine and phosphocysteamine in the United Kingdom and Eire. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(6): 685-689.
37. Van Stralen KJ, Emma F, Jager KJ, et al. Improvement in the renal prognosis in nephropathic cystinosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(10): 2485-2491.
38. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab* 2000; 71(1-2): 100-120.
39. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed July 21, 2023.
40. Labbe A, Baudouin C, Deschenes G, et al. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. *Mol Genet Metab* 2014; 111(3): 314-320.
41. Liang H, Labbe A, Baudouin C, Plisson C, Giordano V. Long-term follow-up of cystinosis patients treated with 0.55% cysteamine hydrochloride. *Br J Ophthalmol* 2021; 105(5): 608-613.
42. Liang H, Labbé A, Le Mouhaër J, Plisson C, Baudouin C. A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized Comparative Phase III Pivotal Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(4): 2275-2283.
43. Ehrlich JH, Brodehl J, Byrd DI, et al. Renal transplantation in 22 children with nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1991; 5(6): 708-714.
44. Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a

- multisystemic disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(6): 863-878.
45. Cohen C, Charbit M, Chadeaux-Vekemans B, et al. Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 90.
 46. Berryhill A, Bhamre S, Chaudhuri A, Concepcion W, Grimm PC. Cysteamine in renal transplantation: A report of two patients with nephropathic cystinosis and the successful re-initiation of cysteamine therapy during the immediate post-transplant period. *Pediatr Transplant* 2016; 20(1): 141-145.
 47. Cystadrops eye drops solution, for topical ophthalmic use. Recordati Rare Diseases Inc.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211302s000lbl.pdf. Published 2020. Accessed July 31, 2023.
 48. 財團法人罕見疾病基金會. 藥物資料庫-Cystadrops. 財團法人罕見疾病基金會. <https://web.tfrd.org.tw/drug.html?articleID=313&submenuIndex=0>. Accessed July 31, 2023.
 49. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2023. Accessed July 21, 2023.
 50. 衛生福利部中央健康保險署. 最新版藥品給付規定內容. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed July 28, 2023.
 51. 衛生福利部食品藥物管理署. 罕藥名單_112 年 7 月 17 日更新. <https://www.fda.gov.tw/tc/sitelist.aspx?sid=10757>. Published 2023. Accessed August 4, 2023.
 52. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Cysteamine 3.8 mg/mL ophthalmic solution (Cystadrops). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0595%20Cystadrops%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20June%2020%2C%202019_for%20posting.pdf. Published 2019. Accessed July 28, 2023.
 53. Mercaptamine hydrochloride viscous eyedrops for corneal cystine deposits in people aged 2 years and over. NHS England.
<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/07/1832-Policy-Final-1.pdf>. Published 2021. Accessed August 9, 2023.
 54. Clinical evidence review of mercaptamine hydrochloride for treating corneal cystine deposits in people with cystinosis aged older than 2 years. NHS England.
<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/07/1832-Evidence-Rev>

- [ew.pdf](#). Published 2019. Accessed August 9, 2023.
55. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION-CYSTADROPS. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/cystadrops_summary_ct16045.pdf. Published 2017. Accessed August 9, 2023.
 56. Methods and criteria for assessing medical devices. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2035654/en/methods-and-criteria-for-assessing-medical-devices#toc_1_3. Published 2015. Accessed August 29, 2023.
 57. Transparency Committee doctrine - Principles of medicinal product assessments and appraisal for reimbursement purposes. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/doctrine_de_la_commission_de_la_transparence_-_version_anglaise.pdf. Published 2020. Accessed August 29, 2023.
 58. Cystadrops: Assessment report. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cystadrops-epar-public-assessment-report_en.pdf. Published 2017. Accessed August 4, 2023.
 59. Kaur S, Sarma P, Kaur H, et al. Efficacy and Safety of Topical Cysteamine in Corneal Cystinosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol* 2021; 223: 275-285.
 60. Ozdemir HB, Ozmen MC, Aktas Z, Hasanreisoglu M. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography follow-up of cysteamine treatment in corneal cystinosis. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(1): 153-155.
 61. Csorba A, Maka E, Szabo A, Kelen K, Reusz G, Nagy ZZ. Ocular treatment of cystinosis with eye drop containing cysteamine. *Orv Hetil* 2022; 163(21): 846-852.
 62. A case report of cystinosis with Fanconi syndrome and renal dysfunction treated with cysteamine from infancy. editor. *JPN J Nephrol*. https://jsn.or.jp/journal/document/61_1/036-043.pdf. Published 2019. Accessed August 07, 2023.

附錄

附錄一 療效文獻搜尋紀錄

#	關鍵字	篇數
PubMed (查詢日期：2023/8/7止)		
1	"cystinosis"[MeSH Terms] OR "cystinosis"[All Fields]	1,716
2	"cysteamine"[Supplementary Concept] OR "cysteamine"[All Fields] OR "cysteamine"[MeSH Terms] OR "cysteamines"[All Fields]	4,894
3	"cysteamine"[Supplementary Concept] OR "cysteamine"[All Fields] OR "mercaptamine"[All Fields] OR "cysteamine"[MeSH Terms]	4,898
4	"cystadrops"[All Fields] OR "cysteamine"[Supplementary Concept] OR "cysteamine"[All Fields] OR "cysteamine"[MeSH Terms] OR "cysteamines"[All Fields]	4,894
(#1 AND (#2 OR #3 OR #4))	("cystinosis"[MeSH Terms] OR "cystinosis"[All Fields]) AND ("cysteamine"[Supplementary Concept] OR "cysteamine"[All Fields] OR "cysteamine"[MeSH Terms] OR "cysteamines"[All Fields] OR ("cysteamine"[Supplementary Concept] OR "cysteamine"[All Fields] OR "mercaptamine"[All Fields] OR "cysteamine"[MeSH Terms]) OR ("cystadrops"[All Fields] OR "cysteamine"[Supplementary Concept] OR "cysteamine"[All Fields] OR "cysteamine"[MeSH Terms] OR "cysteamines"[All Fields]))	471
(#1 AND (#2 OR #3 OR #4))	((("cystinosis"[MeSH Terms] OR "cystinosis"[All Fields]) AND ("cysteamine"[Supplementary Concept] OR "cysteamine"[All Fields] OR "cysteamine"[MeSH Terms] OR "cysteamines"[All Fields] OR ("cysteamine"[Supplementary Concept] OR "cysteamine"[All Fields] OR "mercaptamine"[All Fields] OR "cysteamine"[MeSH Terms]) OR ("cystadrops"[All Fields] OR "cysteamine"[Supplementary Concept] OR "cysteamine"[All Fields] OR "cysteamine"[MeSH Terms] OR "cysteamines"[All Fields])))) AND	11

	(randomizedcontrolledtrial[Filter])	
(#1 AND (#2 OR #3 OR #4))	((("cystinosis"[MeSH Terms] OR "cystinosis"[All Fields]) AND ("cysteamine"[Supplementary Concept] OR "cysteamine"[All Fields] OR "cysteamine"[MeSH Terms] OR "cysteamines"[All Fields] OR ("cysteamine"[Supplementary Concept] OR "cysteamine"[All Fields] OR "mercaptamine"[All Fields] OR "cysteamine"[MeSH Terms]) OR ("cystadrops"[All Fields] OR "cysteamine"[Supplementary Concept] OR "cysteamine"[All Fields] OR "cysteamine"[MeSH Terms] OR "cysteamines"[All Fields]))) AND (systematicreview[Filter])	3
(#1 AND (#2 OR #3 OR #4))	Search: (#1 AND (#2 OR #3 OR #4)) Filters: Observational Study Sort by: Most Recent	1
EMBASE (查詢日期：2023/8/23 止)		
#1	'cystinosis'/exp OR cystinosis	2595
#2	cysteamine	4977
#3	'mercaptamine'	5546
#4	'Cystadrops '	26
#5	#1 AND (#2 OR #3) AND #4	24
Cochrane Library (查詢日期：2023/8/23 止)		
#1	cystinosis	46
#2	Cysteamine	105
#3	'mercaptamine'	13
#4	Cystadrops	1
#5	#1 AND (#2 OR #3 OR #4)	36

附錄二 經濟文獻搜尋策略

	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2023/08/08	#1 Search: cysteamine "cysteamine"[Supplementary Concept] OR "cysteamine"[All Fields] OR "cysteamine"[MeSH Terms] OR "cysteamines"[All Fields]	4,895
		#2 #1 AND ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])	56
Embase	2023/08/08	('urothelial carcinoma'/exp OR 'urothelial carcinoma' OR (urothelial AND (('carcinoma'/exp OR carcinoma))) AND (('enfortumab vedotin'/exp OR 'enfortumab vedotin' OR (('enfortumab'/exp OR enfortumab) AND ('vedotin'/exp OR vedotin)))) AND ('cost'/exp OR cost)	10
Cochrane library	2023/08/08	#1 cysteamine	1
CRD	2023/08/08	#1 cysteamine	0