

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Crysvita

學名：Burosumab

事由：

1. 有關台灣協和麒麟股份有限公司(以下簡稱建議者)建議將 Crysvita®(burosumab, 以下簡稱本品)納入健保給付用於性聯遺傳型低磷酸鹽症(X-linked hypophosphatemia, XLH)一案,財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)已於110年2月完成醫療科技評估報告一份,且該案經藥品專家諮詢會議多次討論,結論為建議不納入健保給付。
2. 建議者於111年12月再次提出建議,並修改建議給付適應症為「性聯遺傳型低磷酸鹽症:適用於1歲以上兒童與青少年(至生長板關閉為止)」。衛生福利部中央健康保險署再次函請查驗中心協助進行醫療科技評估,以供後續研議參考。

完成時間：民國113年01月30日

### 評估結論

#### 一、療效評估

- (一) 依一項發表於108年之歐洲專家共識指引,在可接受適當監測情形下,burosumab建議可用於有明顯骨疾病的影像學證據且對傳統治療無效、無法耐受傳統治療,或無法配合傳統治療之兒童病人。
- (二) 主要醫療科技評估組織皆建議給付 burosumab 用於 XLH 兒童病人。相關建議臨床條件如後表：

起始臨床條件	停用或續用條件
<b>英國 NICE</b>	
患有 XLH 且有骨骼疾病影像學證據之 1 歲(含)以上的兒童以及骨骼生長中的年輕人,建議使用 burosumab 治療。	無
<b>澳洲 PBAC</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>病人必須有 <i>PHEX</i> 致病變異的文件確認;或</li> <li>病人必須具備以下所有情況以確診為性聯遺傳型低磷酸鹽症: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 血清磷酸鹽濃度低於年齡調整後的正常下限值。</li> <li>2. 現今或過去(對於生長板癒合的病人)有佝僂症的 X 光影像證據。</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>病人的血清磷酸鹽濃度必須達到正常,以及</li> <li>生長板尚未癒合的病人,必須有穩定/改善佝僂症的影像學證據。</li> </ul>

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

<p>3. 血清或血漿 FGF-23 濃度高於檢測特异性參考範圍的平均值。</p> <p>4. 腎磷酸鹽消耗 (renal phosphate wasting): 藉由腎小管磷酸鹽最大再吸收率以及腎絲球過濾率的比值 (TmP/GFR) 證明。</p>	
<b>加拿大 CADTH</b>	
<p>民國 109 年建議給付用於至少 1 歲以上且生長板尚未癒合的兒童病人，且這些病人具有以下特徵：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 符合 XLH 的臨床表徵，包含：             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 空腹低血磷症，且</li> <li>(2) 正常腎功能(定義為空腹血清肌酸酐低於經年齡調整的正常上限)，與</li> </ol> </li> <li>2. 放射學證據顯示具有佝僂症，且佝僂症嚴重程度分數 (rickets severity score, RSS) 總分為 2 分或更高，且</li> <li>3. 病人或有適當 X 染色體性聯遺傳直接相關的家庭成員中，具有已確認的 <i>PHEX</i> ( phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked) 基因變異。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 在兒童病人生長板尚未癒合時，若出現以下情況，應停止給付 burosumab 治療：             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 第 12 個月的 RSS 總分未比基礎值有改善 (基礎值為開始治療時)，或</li> <li>(2) 治療的前 12 個月所達到的 RSS 總分隨後沒有維持。</li> </ol> </li> <li>2. 根據上述起始標準在兒童時期開始使用 burosumab 的青少年或成年病人中，若發生以下任何情況則應停止 burosumab 治療：副甲狀腺功能亢進、腎鈣化或放射學評估的骨折與假性骨骼。</li> </ol>
<p>CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; GFR, glomerular filtration rate; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; XLH, TmP, tubular maximum reabsorption rate of phosphate; X-linked hypophosphatemia</p>	

(三) CL301 試驗納入 61 位 1 至 12 歲之 XLH 兒童，32 位隨機分派至傳統治療組，29 位至 burosumab 組。兩組平均年齡分別為 6.3 歲與 5.8 歲，兩組先前接受傳統治療持續時間平均分別為 4.3 年與 3.3 年。在追蹤 40 週後，burosumab 組受試者 RGI-C<sup>a</sup> 整體分數明顯改善較傳統治療組高 (最小平方平均為 +1.9 [標準誤 0.1] vs. +0.8 [0.1]，兩組差異為 1.1 [95% 信賴區間 0.8 to 1.5])。RGI-C 達實質恢復的比例、空腹血磷值增加程度、下肢變形分數等亦顯示 burosumab 相較於傳統指標亦

<sup>a</sup> RGI-C (radiographic global impression of change) 藉由放射線影像學報告評估佝僂症疾病嚴重程度的變化，共有 7 個級距。試驗中由三位兒童放射科醫師分別提供 RGI-C 的手腕、膝蓋與整體評分，每項最終得分 (手腕、膝蓋或整體) 是三位評分者的平均值。

-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
嚴重惡化	中度惡化	最小惡化	不變	最小恢復	實質恢復	完全恢復

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

有較好效果（參見查驗中心先前報告）。

### 二、財務影響

- (一) 建議者預期本品納入給付後之臨床地位為新增關係，其根據罕見疾病通報數據及市調資料，並假設生長板關閉年齡（女生約 14 歲、男生約 16 歲）後，預估未來五年（113 至 117 年）本品使用人數為第一年 16 人至第五年 32 人；再以兒童用藥年齡及體重，推估本品年度藥費（即為財務影響）約為第一年 0.64 億元至第五年 1.46 億元。
- (二) 對於建議者之病人數推估，本報告認為國內 XLH 罕病通報條件為須有 *PHEX* 基因變異，故不須再額外納入 *PHEX* 基因變異比例，且建議者以全人口統計資料推估之兒童占比亦有低估疑慮；此外，本報告考量本品需調整劑量，建議者以起始劑量 0.8mg/kg 計算藥費具有不確定性。
- (三) 本報告以健保資料庫分析結果校正病人數及年齡分布，並參考 PBAC 醫療科技評估報告以兒童維持劑量 (1.05mg/kg) 計算本品藥費，預估未來五年 (113 至 117 年) 本品使用人數為第一年 43 人至第五年 46 人，本品年度藥費（即為財務影響）約為第一年 2.42 億元至第五年 2.59 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評

本案藥品經 112 年 10 月藥品專家諮詢會議建議納入給付並設有給付規範，以及提出本品建議支付價。本報告依據專家諮詢會議建議之給付規定及建議支付價重新進行財務影響評估，推估本品未來五年的年度藥費為第一年 1.1 億元至第五年 1.8 億元，年度藥費即本案財務影響。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

台灣協和麒麟股份有限公司（以下簡稱建議者）前於 2019 年 12 月建議健保給付本案藥品 Crysvita<sup>®</sup>（burosumab，磷平注射液，以下簡稱本品）用於治療性聯遺傳型低磷酸鹽症之成年病人與兒童。財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）已於 2021 年 2 月完成本品用於「性聯遺傳型低磷酸鹽症（X-linked hypophosphatemia, XLH）：適用於 1 歲以上兒童與青少年，及合併有 XLH 相關骨骼疾病之成人」之評估報告，並於 2021 年 4 月、2021 年 10 月、2022 年 1 月藥品專家諮詢會議討論後，結論略以，考量臨床效益、財務影響、成本效益後，不建議納入給付；惟若降低價格至符合成本效益時，則可再討論是否建議給付於 1 歲以上生長板尚未癒合之兒童與青少年。

今建議者再次建議新增 Crysvita<sup>®</sup>藥品納入健保給付，並將建議給付族群限縮為「性聯遺傳型低磷酸鹽症：適用於 1 歲以上兒童與青少年（至生長板關閉為止）」。衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於 2023 年 1 月函請查驗中心，就本案評估主題協助提供醫療科技評估報告，以供後續會議研議參考。

### 二、療效評估

#### （一）疾病治療現況

##### 1. 簡介

性聯遺傳型低磷酸鹽症是一種 X-性染色體顯性遺傳疾病，由位於染色體 Xp22.1 之 *PHEX*（phosphate-regulating endopeptidase on the X chromosome）基因變異造成，*PHEX* 基因負責編碼主要表現於骨頭與牙齒中的細胞表面結合蛋白裂解酶（cell surface-bound protein-cleavage enzyme），發生率為 3.9/100,000，盛行率為 1.7/100,000 至 4.8/100,000[1, 2]。

另外，性聯遺傳型低磷酸鹽佝僂症（X-linked hypophosphatemic rickets）為我國衛生福利部公告之罕見疾病[3]，依據衛生福利部國民健康署於 2021 年 2 月公告之罕見疾病通報個案統計表，統計至 2021 年 1 月 31 日止，我國性聯遺傳型低磷酸鹽佝僂症的累計通報個案數為 133 人，其中 3 人死亡[4]。

##### 2. 治療

兒童的治療目標為矯正佝僂症與骨軟化症，成功治療包含提高身高生長速度、改善下肢彎曲和異常、生長板癒合（epiphyseal healing）的影像學證據。治療目標不包含血中磷酸鹽濃度達到正常，因為高劑量的傳統治療會有長期副作用（腎

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

鈣化與副甲狀腺功能亢進)。由於兒童治療的主要目標為達成正常的生長，故至少要在生長板癒合之前維持治療[2]。

由於臨床 XLH 較為罕見，尚無對應的治療指引可供參考，故本報告於此段落，主要參考一篇 2019 年發表於 *Nature Reviews Nephrology* 期刊的歐洲臨床診療建議[1]，對於患有 XLH 的一歲以上兒童之建議如後表，證據品質由高至低為 A、B、C、D 與 X (不適用)<sup>b</sup>，推薦強度分為強、中與弱。

對於 XLH 兒童病人的建議	證據品質	推薦強度
<b>傳統治療</b>		
建議在確診 XLH 後盡快給予口服元素磷（磷酸鹽）合併合併維生素 D。	B	中
建議嬰兒以及學齡前兒童的元素磷初始劑量為 20-60 mg/kg/day，應根據佝僂症改善程度、生長程度、alkaline phosphatase(ALP)、副甲狀腺素濃度來做調整。	C	中
建議應盡可能頻繁使用磷酸鹽補充劑，例如 ALP 濃度高的年輕病人每天使用 4-6 次，ALP 恢復正常的病人每天使用 3-4 次	B	中
建議在臨床反應不佳時逐漸增加磷酸鹽補充劑的劑量，但避免劑量 >80 mg/kg/day (元素磷)，以防止腸胃道不適以及副甲狀腺功能亢進。若這些不良反應出現，應藉由減少劑量或/和增加頻次來調整治療策略。	C	中
建議 calcitriol 的初始劑量為 20-30 ng/kg/day 或 alfacalcidol 30-50 ng/kg/day。或者，對於年齡大於 12 個月的病人，經驗上以 calcitriol 0.5 µg/day 或 alfacalcidol 1 µg/day 作為起始劑量，再依生化數值反應調整。	C	中
為預防腎鈣沉積病，將尿鈣保持在正常範圍內，建議在必要時採取降低尿鈣濃度或排泄、結晶的做法，例如規律飲水、服用檸檬酸鉀以及限制鈉的攝取量。	C	中
建議在維生素 D 缺乏時補充天然維生素 D (cholecalciferol 或 ergocalciferol)。	C	弱
不建議 XLH 兒童常規補充鈣，但應對每日飲食中鈣攝取量進行評估。	D	弱
<b>Burosumab 用於 XLH 兒童的建議</b>		
建議有 XLH 且 1 歲以上兒童，以及骨骼正在生長的青少年，在以下情況考慮使用 burosumab 治療：有明顯骨疾病的影像學證	B	中

<sup>b</sup> Level A：良好設計或執行的試驗、統合分析；Level B：具有輕微局限性的試驗，獲多項觀察性研究的結果一致；Level C：單一或少數觀察性研究結果不移置或存在較多限制；Level D：專家意見、案例報告；Level X：表示不能進行研究驗證之例外情況。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

據且對傳統治療無效、無法耐受傳統治療，或無法配合傳統治療（前提是可進行適當的監測）。		
建議 burosumab 起始劑量為 0.4 mg/kg，每 2 週皮下注射一次	B	中
調升劑量時，建議每次增加 0.4 mg/kg，提升空腹血磷值至正常年齡範圍的下限值，最大劑量為 2.0 mg/kg 或 90 mg。	B	中
Burosumab 的劑量調整頻率至少需間隔 4 週	B	中
建議在調整劑量時，應在兩次注射之間（注射後的 7 至 11 天）監測空腹血磷值，以檢測是否有高血磷症；在藥品達到穩定狀態後（假設穩定劑量使用三個月後），應在注射前先評估空腹血磷值，以檢測是否有劑量不足情形。	B	弱
如果空腹血磷值高於正常上限，則應停止該劑量；當血磷值低於正常範圍時，使用先前約一半的 burosumab 劑量重新開始。	B	中
建議 burosumab 在以下情況不可與傳統治療合併給予：嚴重腎功能不良、開始治療前空腹血磷值即在正常範圍內。	X	中

### (二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Crysvita® (burosumab) 為一種人類 IgG1 單株抗體，其機轉為專一性結合人類纖維母細胞生長因子 23 (FGF23) 並抑制它的生物活性，藉此恢復腎小管對磷酸鹽的再吸收並提升血中活性維他命 D 的濃度[5]。

本品經主管機關核可之適應症為「性聯遺傳型低磷酸鹽症 (X-linked hypophosphatemia, XLH)：適用於 1 歲以上兒童與青少年，及合併有 XLH 相關骨骼疾病之成人」，屬罕見疾病藥品。此次建議者建議本品納入健保給付之適應症為限用於「性聯遺傳型低磷酸鹽症：適用於 1 歲以上兒童與青少年（至生長板關閉為止）」。

本報告依序查詢 WHO ATC 分類碼、藥品許可證系統與健保藥品給付規定，搜尋我國現有與本案藥品具有相近治療地位之藥品。

#### 1. WHO ATC 分類碼

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 網頁[5]，本案藥品 burosumab 之 ATC 分類碼為「M05BX05」，而 ATC 分類碼前 5 碼同屬「M05BX」(Other drugs

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

affecting bone structure and mineralization) 之藥品共有 7 項<sup>o</sup>，惟皆未於我國取得「性聯遺傳型低磷酸鹽症」相關適應症。

### 2. 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

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[6]，以「性聯遺傳型低磷酸鹽」作為適應症關鍵字進行搜尋，搜尋結果僅獲得本品一項藥品。

此外，由於「性聯遺傳型低磷酸鹽佝僂症」屬於我國罕見疾病，本報告另搜尋經衛生福利部公告認定為適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物品項，於 2023 年 1 月 9 日發佈更新的罕藥名單中[7]，除本品外，另查獲 3 項藥品成分之適應症涵括「性聯遺傳型低磷酸鹽佝僂症」，包括  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （錠劑）、phosphate solution（溶液劑）、potassium acid phosphate/sodium acid phosphate, anhydrous（K-PHOS<sup>®</sup> Neutral 錠劑）。

另外，參考衛生福利部食品藥物管理署發布的 112 年「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報，僅有 phosphate solution 有使用量（110 年總人數 111 人、總數量 3886），其餘兩項口服磷錠劑於年報中尚未有使用量[8]。

### 3. 衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定

於健保署網頁公告的「藥品給付規定」進行搜尋，未查獲任何藥品列載有針對「性聯遺傳型低磷酸鹽症」之給付規定；而改以「佝僂症」進行搜尋則查獲活性維生素 D3 製劑（如 alfacalcidol 及 calcitriol 等兩項藥品成分）給付用於 Vit.D 依賴型佝僂症或低磷血佝僂症。

### 4. 具有相近治療地位之藥品

本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品；但若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，則本報告在綜合考量臨床治療指引建議、我國罕見疾病藥物認定及健保收載情形後，認為與本案藥品具相近治療地位之藥品為口服磷酸鹽合併活性維生素 D 衍生物為可能的療效參考品，並彙整前述藥品之 ATC 分類碼、藥品許可適應症、健保現行給付條件等相關資訊於表一。

<sup>o</sup> 共包含 6 種藥品成分：ipriflavone（尚無我國藥品許可證）、aluminium chlorohydrate（尚無我國藥品許可證）、strontium ranelate（我國藥品許可證已註銷）、denosumab（適用於骨質疏鬆症、骨質流失、多發性骨髓瘤及實質腫瘤骨轉移、骨巨細胞瘤、惡性高血鈣症）、romosozumab（適用於骨質疏鬆症）、coleciferol（尚無我國藥品許可證）。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

表一、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
M05BX05 Burosumab (本品)	性聯遺傳型低磷酸鹽症(X-linked hypophosphatemia, XLH)：適用於 1 歲以上兒童與青少年，及合併有 XLH 相關骨骼疾病之成人	注射 液劑	10、20、 30 mg/mL	建議收載中
A12CX Phosphate oral solution	性聯遺傳型低磷酸鹽性佝僂症	口服 液劑	含磷量 30 毫克/毫升	健保已收載，未 訂定給付規定
A11CC04 Calcitriol	佝僂症、軟骨症、促進鈣磷之吸收、維他命 D 缺乏症、過敏性疾患、停經後骨質疏鬆症	軟膠 囊劑	每顆 0.25、0.5 微克	健保已收載，可 用於 Vit.D 依賴 型佝僂症或低 磷血佝僂症
A11CC03 Alfacalcidol	骨質疏鬆症、慢性腎不全引起低血鈣症、副甲狀腺機能低下症、維生素 D 抵抗性佝僂病、骨軟化症	錠劑 / 軟膠 囊劑	每顆 0.25、 0.5、1 微 克	

### (三) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告於 2023 年 1 月 31 日止，再次查詢加拿大 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)、澳洲 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 以及英國 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 網頁。結果查獲 CADTH 報告一份[9]、PBAC 報告三份[10-12]以及 NICE 報告一份[13]。

相較查驗中心於 2021 年 2 月完成之評估報告，CADTH 以及 NICE 未有更新之評估文件或再次評估審議結果，兩者皆建議給付 1 歲以上且生長板尚未癒合（或骨骼生長中）的兒童或年輕人，尚未給付在生長板已癒合的成人病人，建議內容詳如前次本中心已完成之 HTA 評估報告。

澳洲 PBAC 原於 2021 年 3 月以及 2022 年 3 月的會議公開摘要中，建議不給付 burosumab 用於 XLH 兒童以及成人[10, 11]。主要不建議給付理由為遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratios, ICER) 過高。委員會指出此疾病狀態有高度臨床需求；對於成人或兒童病人來說，適當對照品皆為傳統治療——口服元素磷 (phosphorus) 與 calcitriol。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在兒童病人方面，PBAC 認同試驗結果顯示 RSS (rickets severity score<sup>d</sup>) 與 RGI-C (radiographical global impression of change)<sup>e</sup> 之變化有達統計上顯著，但指出試驗結果未能提供一般動作技能 (gross motor skills) 評估、是否需矯正手術、疼痛、口腔健康等證據；整體來說 PBAC 同意 burosumab 較傳統治療佳，但缺少 13 到 18 歲病人族群證據以及長期追蹤結果。而在安全性方面，PBAC 最終是認為 burosumab 並未優於傳統治療。

在成人療效方面，PBAC 認為確有臨床試驗證據支持 burosumab 優於安慰劑，但仍然缺乏長期追蹤資料，以及沒有與傳統治療對比之證據。在成人安全性方面，PBAC 同意 burosumab 較安慰劑差，但安全性在可接受範圍。較高發生率之不良事件為鼻咽炎、背痛、頭痛、牙齦膿腫 (tooth abscesses)。

然而，於 2022 年 5 月的 PBAC 以附錄 (addendum) 形式公告建議給付 burosumab 用於 XLH 病人的治療，PBAC 認為兒童與成人族群的 ICER 在提議的價格下是可以接受的，並且有風險分攤計畫處理財務影響不確定性的風險，詳細給付條件如表二[12]。

表二、澳洲 PBAC 對於 burosumab 用於性聯遺傳型低磷酸鹽症之給付條件

初始治療	
臨床條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 病人必須有 <i>PHEX</i> 致病變異的文件確認；或</li> <li>● 病人必須具備以下所有情況以確診為性聯遺傳型低磷酸鹽症：               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 血清磷酸鹽濃度低於年齡調整後的正常下限值。</li> <li>2. 現今或過去(對於生長板癒合的病人)有佝僂症的 X 光影像證據。</li> <li>3. 血清或血漿 FGF-23 濃度高於檢測特异性參考範圍的平均值。</li> <li>4. 腎磷酸鹽消耗 (renal phosphate wasting)：藉由腎小管磷酸鹽最大再吸收率以及腎絲球過濾率的比值(TmP/GFR)證明。</li> </ol> </li> </ul>
治療條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 必須由至少一名以下專科醫師進行治療：(1)兒科內分泌專家、(2)兒科腎臟專家、(3)內分泌專家、(4)腎臟專家</li> </ul>
繼續治療	
臨床條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 病人先前必須接受過 PBS 給付的此類藥物治療，以及</li> <li>● 病人的血清磷酸鹽濃度必須達到正常，以及</li> <li>● 生長板尚未癒合的病人，必須有穩定/改善佝僂症的影像學證據。</li> </ul>

<sup>d</sup> 佝僂症疾病嚴重程度 (rickets severity score, RSS) 是一項經過驗證的放射學評分方法，根據骨骺 (metaphyseal) 杯狀變形 (cupping) 與磨損程度以及生長板受影響的比例來評估佝僂症手腕與膝蓋的嚴重程度，整體分數從 0 (沒有佝僂症) 至 10 分 (嚴重佝僂症)，此分數是根據影響最嚴重的手腕 (0 至 4 分) 與膝蓋 (0 至 6 分) 而來。

<sup>e</sup> RGI-C 共有 7 個級距 (-3、-2、-1、0、+1、+2、+3)，放射科醫師評估 RGI-C 的手腕、膝蓋與整體評分，整體評分反映手腕與膝蓋的放射學影像之改變，但與手腕與膝蓋的評分分開建立。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

治療條件	● 必須由至少一名以下專科醫師進行治療：(1)兒科內分泌專家、(2)兒科腎臟專家、(3)內分泌專家、(4)腎臟專家
------	---

TmP, tubular maximum reabsorption rate of phosphate; GFR, glomerular filtration rate

### (四) 臨床試驗

相較前次查驗中心評估報告，建議者未提供更多的臨床試驗資料，burosumab 用於 XLH 兒童的療效與安全性證據依然來自 CL301 試驗（由 Ultragenyx Pharmaceutical and Kyowa Kirin International 贊助）[14]，以下摘錄 CL301 試驗之重點：

#### 1. 試驗設計

CL301 試驗為一項隨機、活性治療對照、開放式作業、第三期的臨床試驗，納入 1 至 12 歲的 XLH 兒童病人，重要納入條件包含佝僂症嚴重程度分數 (rickets severity score, RSS) 總分至少 2.0、空腹血磷值低於 0.97 mmol/L (3.0 mg/dL)、在病人或有適當 X 染色體顯性遺傳的家庭成員中具有確認的 *PHEX* 基因變異、未滿 3 歲病人必須至少接受連續 6 個月傳統治療，而 3 位以上者則至少連續 12 個月。

傳統治療組使用口服磷酸鹽 20 至 60 mg/kg/day (每天給藥 3 至 5 次) 與活性維生素 D 每天給藥 3 次 (alfacalcidol 40 至 60 ng/kg/day 或 calcitriol 20 至 30 ng/kg/day)；burosumab 組別起始劑量為每兩週皮下注射 0.8 mg/kg，若連續兩次給藥後的空腹血磷值低於 3.2 mg/dL 並且血清磷增加不足 0.5 mg/dL 時則每次劑量增加至 1.2 mg/kg。

主要試驗終點為第 40 週的 RGI-C 整體分數<sup>f</sup>；其他次要的試驗終點包含鹼性磷酸酶的下降、下肢變形分數、空腹血磷值、TmP/GFR 的改變、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>g</sup> 血中濃度、身高的增加與 6 分鐘行走測試。

#### 2. 試驗結果

結果共 61 人納入試驗 (32 人傳統治療組、29 人 burosumab 組)，平均年齡為 6.3 歲以及 5.8 歲，先前傳統治療的持續時間平均為 4.3 年以及 3.3 年 (中位數

<sup>f</sup> RGI-C 為基準值與第 40 週 (或第 64 週) 之間的佝僂症疾病嚴重程度的變化提供一項分數，因此沒有基準值的分數，由三位兒童放射科醫師提供 RGI-C 的手腕、膝蓋與整體評分，整體評分反映手腕與膝蓋的放射學影像之改變，但與手腕與膝蓋的評分分開建立，每項最終得分 (手腕、膝蓋或整體) 是三位評分者的平均值。

<sup>g</sup> 活性 Vitamin D

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為 3.5 年與 2.2 年)，burosumab 組共有 8 人 (28%) 增加劑量至 1.2 mg/kg。沒有受試者停止治療。

對於主要試驗終點，與傳統治療相比，burosumab 組別第 40 週的 RGI-C 整體分數改善更多，且達統計上顯著 (最小平方平均<sup>h</sup> +1.9 [標準誤 0.1] vs. +0.8 [0.1]；兩組差異 1.1，95% CI 0.8 to 1.5; p<0.0001)；在第 64 週時 burosumab 仍然有顯著改善 (最小平方平均+2.1 [標準誤 0.1] vs. +1.0 [標準誤 0.1]；兩組差異 1.0, 95% CI 0.7 to 1.3; p<0.0001)<sup>i</sup>。

此外，與傳統治療相比，burosumab 組有較多人數比例達到第 40 週尙癱瘓的實質恢復 (定義為 RGI-C 整體分數 $\geq 2$ ) (72% vs. 6%; p<0.0001)；第 64 週一樣為 burosumab 組較多人達實質恢復 (87% vs. 19%; p=0.0002)。

Burosumab 組相較傳統治療，第 40 週 RSS 下降幅度較佳 (-2.0 vs -0.7; p<0.0001)，第 64 週的 RSS 降低依然保持差異 (-2.2 vs -1.0; p<0.0001)；RGI-C 與 RSS 在手腕與膝蓋的個別分數中，burosumab 組與傳統治療相比也有顯著差異。此外，其他的次要試驗終點亦顯示 burosumab 組有較好的效果。

安全性部分，發現 burosumab 有較高頻率的與治療相關之不良事件 (59% vs. 22%)，burosumab 組的牙齦腫脹與腸胃道不良事件、過敏比傳統治療更頻繁，不過這些事件的嚴重程度整體上為輕度至中度。兩組皆各有 3 人發生嚴重不良事件 (serious adverse event)，但嚴重程度皆為 1 級或 2 級。

值得注意的是，主要療效指標是由醫師主觀判斷，而此研究為開放式作業，因此具有潛在偏誤風險；惟 burosumab 組檢驗指標均優於傳統治療組，或可減輕此疑慮。

### (五) 療效評估結論

參考 2019 年發表的歐洲臨床診療建議，建議患有 XLH 且 $\geq 1$  歲的兒童以及骨骼正在生長的青少年在以下情況考慮使用 burosumab 治療：明顯骨頭疾病的影像學證據、對傳統治療無效、無法耐受傳統治療 (前提是進行適當的監測是可行的)。此次建議者建議本品納入健保給付之適應症限用於「性聯遺傳型低磷酸鹽症的一歲以上兒童與青少年」，本報告認為與本品具有相近治療地位之藥品為傳統治療藥物 (口服磷酸鹽合併活性維生素 D 衍生物)。

主要醫療科技評估組織之給付建議部分，相較查驗中心完成的前份 HTA 評

<sup>h</sup> least squares mean

<sup>i</sup> 校正年齡、基礎期 RSS 值。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

估報告，CADTH 以及 NICE 未有更新之評估文件或再次評估審議結果，兩者皆建議給付 1 歲以上且生長板尚未癒合（或骨骼生長中）的兒童或年輕人，尚未給付在生長板已癒合的成人病人。此外，澳洲 PBAC 於 2022 年 5 月公告建議給付 burosumab 用於 XLH 病人的治療，認為兒童與成人族群的 ICER 在提議的價格下是可以接受的，但要留意前提為有風險分攤計畫。

XLH 兒童族群相對療效證據主要來自 CL301 試驗，此為一項隨機分派、活性治療對照、開放式作業、第三期試驗，試驗納入 1 至 12 歲的 XLH 兒童。試驗結果共納入 61 人，與傳統治療（口服磷合併活性維生素 D）相比，burosumab 組別第 40 週的 RGI-C 整體分數（主要試驗終點，佝僂症疾病嚴重程度的變化）有顯著改善，在第 64 週時 burosumab 仍然有顯著改善，其他次要試驗終點（包含鹼性磷酸酶的下降、下肢變形分數、空腹血磷值、TmP/GFR 的改變、1,25(OH)2D 血中濃度、身高的增加與 6 分鐘行走測試）亦顯示 burosumab 組有較好的效果。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### (一) 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，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 2020 年 5 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2021 年 3 月、2022 年 3 月及 5 月公告。
NICE (英國)	於 2018 年 10 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2020 年 1 月公告。

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大藥品及醫療科技評估機構(CADTH)於 2020 年 5 月完成一份評估報告 [9]，建議在特定使用條件及降價的前提下收載 burosumab 用於 1 歲以上且生長板尚未癒合的性聯遺傳型低磷酸鹽症兒童病人。本中心於 2021 年 2 月完成的 Crysvita 醫療科技評估報告已摘要經濟評估內容，故不再次贅述相關內容。

#### 2. PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC) 於 2021 年 3 月、2022 年 3 月及 2022 年 5 月完成三份公開摘要文件 [10-12]，2021 年 3 月、2022 年 3 月的公開摘要文件皆建議不給付 burosumab，然而，該案經早期解決途徑 (early resolution pathway) 再次送審，PBAC 於 2022 年 5 月的會議評估 burosumab 降價後的 ICER 值為每一個 QALY 介於 255,000 澳幣至 355,000 澳幣之間，同時廠商更新後的風險分攤方案 (risk sharing arrangement, RSA)，承諾若實際藥費超出預估值的還款比例為 100%，因此，PBAC 最終建議給付 burosumab 於罹患性聯遺傳型低磷酸鹽症的兒童及成人。本報告考量本案申請給付於生長板尚未關閉的兒童病人，因此摘述 burosumab 用於治療兒童病人的經濟評估內容，如下：

於 2021 年 3 月，對於廠商提出給付 burosumab 於性聯遺傳型低磷酸鹽症兒童病人的申請案，PBAC 建議不予以給付。廠商於 2021 年遞送的經濟評估模型架

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

構，模型中 burosumab 的起始用法為 0.8 毫克/公斤，後續再依據仿單建議方式調整劑量，比較策略為包括口服磷及 calcitriol 的傳統治療。廠商的經濟評估模型將病人的疾病狀態依據佝僂症嚴重度分數（rickets severity score, RSS）分為四個健康狀態，分別為輕微期(RSS 為 0.5 或 1.0)、中度期(RSS 為 1.5 或 2)、嚴重期(RSS 超過 2.5)及治癒期(healed, RSS 為 0)，並將基礎死亡率納入估算，對此，當時 PBAC 認為廠商的模型架構、轉移機率及單獨採用 RSS 定義治療效果皆令人有所疑慮，因此認定廠商的成本效益評估結果 ICER 值為新增每一個 QALY 需要多花費 655,000 澳幣至 755,000 澳幣之間，具有高度不確定性。

於 2022 年 3 月再次申請給付時，廠商申請給付性聯遺傳型低磷酸鹽症的兒童病人及成人，遞送兩個評估模型分別評估 burosumab 用於治療兒童病人及成人的成本效益，在兒童病人的評估模型，廠商依據 2021 年 3 月時 PBAC 的審查意見，修正經濟評估的馬可夫模型。有關 PBAC 對於廠商 2021 年 3 月經濟評估模型的建議，以及 2022 年 3 月廠商修正後再次送審的經濟評估內容，本報告考量本案申請 burosumab 給付用於兒童至生長板癒合前，與 PBAC 評估 burosumab 可用至長大成人的給付情境不同，故本報告簡化摘述與本案相關的經濟評估相關內容，如下：

- 有關經濟評估模型僅依據病人 RSS 變化定義疾病狀態，先前 PBAC 評議廠商送件的經濟評估模型時，認為 RSS 分數並不能夠呈現所有的治療效果，且模型中涵蓋治癒期與臨床試驗的病人回報結果並不一致。廠商再次送件的資料中納入了兩組的存活差距，假設使用 burosumab 病人的存活率與一般民眾相同，使用傳統治療的病人則以相對死亡風險(HR=2.93)進行推估；由於模型模擬的存活差距發生在評估期間的後期，治療效益受到折現(discounted)後，使評估結果呈現兩組病人存活差異小，對於 ICER 只有小幅度影響。
- 廠商首次送審的模型假設平均藥品用量 0.86 毫克/公斤，先前 PBAC 的評估報告認為廠商假設的平均藥品用量太低，故廠商再次遞送的評估模型將藥品用量調整為 0.91 毫克/公斤，對此，ESC 委員注意到提前使用方案(Early Access Program, EAP)的病人平均用量為 1.05 毫克/公斤，且仿單建議的最大量可達 2 毫克/公斤。
- PBAC 對於廠商模型中假設的年度轉移機率、長期藥品費用估算、療效外推性及評估時間設定有所疑慮，惟本報告考量本次建議者僅申請給付至生長板癒合，與 PBAC 評估報告的病童長大成人後繼續接受本品治療的給付情境不同，PBAC 討論經濟評估參數長期設定的可參考性較低，故本報告對此部分不予以摘述。
- 有關 burosumab 實證數據不足的疑慮，在廠商再次遞送的經濟評估模型，療效參數仍採用具異質性的數據，亦未提供 13 歲至 17 歲病人的臨床數據，因

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

此 ESC 委員認為再次遞送的模型依舊無法解除本品臨床實證缺乏的疑慮。

- 在廠商再次遞送的經濟評估模型並未納入用藥造成病人損傷的費用支出，ESC 委員評估具有疑慮。

於 2022 年 3 月，廠商評估 burosumab 給付用於兒童病人的基礎方案分析結果，ICER 值為新增每一個 QALY 需要多花費 355,000 澳幣至 455,000 澳幣之間。而 PSCR 調整評估時間為 25 年、假設成人時期的使用率增加、校正女性病人體重及使用傳統治療假設後，校正後的 ICER 值為新增每一個 QALY 需要多花費 455,000 澳幣至 555,000 澳幣之間。在 PBAC 會議前的回覆(pre-PBAC response)，若依據廠商所提 burosumab 額外調降之價格，所評估的 ICER 值為新增每一個 QALY 需要多花費 455,000 澳幣至 555,000 澳幣之間。

在 2022 年 5 月 PBAC 會議追加的公開摘要文件，PBAC 評估 burosumab 額外降價後且給付於兒童及成人，ICER 值為每一個 QALY 介於 255,000 澳幣至 355,000 澳幣之間，同時廠商更新後的風險分攤方案(risk sharing arrangement, RSA)，承諾若實際藥費超出預估值的還款比例為 100%，因此，PBAC 最終建議給付。

### 3. NICE (英國)

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2018 年 10 月公開 burosumab 醫療科技評估報告[13]，建議在廠商提供商業協議的前提下，收載 burosumab 用於治療患有 XLH 且有骨骼疾病影像學證據的 1 歲以上兒童及骨骼尚在生長的年輕人。本中心於 2021 年 2 月完成的 Crysvita 醫療科技評估報告已摘要經濟評估內容，故不再贅述相關內容。

### 4. SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium SMC) 於 2020 年 1 月完成的評估報告[15]，建議 burosumab 給付於 XLH 並有骨骼疾病的影像學證據之 1 歲以上兒童及骨骼尚在生長的青少年病人。上述建議經由超級孤兒藥途徑(ultra-orphan pathway)進行評估，前提為廠商在三年後需更新臨床實證，提供蘇格蘭健保局 (NHS Scotland) 執行再評估(reassessment)，確認 burosumab 是否常規給付。本中心於 2021 年 2 月完成的 Crysvita 醫療科技評估報告已摘要經濟評估內容，故不再次贅述相關內容。

## (二) 財務影響

### 1. 建議者之財務影響推估

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

針對本次新增給付案，建議者預估本品納入健保給付後，第一年本品使用病人數共16人至第五年增為32人，預估本品年度藥費6,400萬元至1.46億元，建議者未估算取代藥品的年度藥費，預計本品年度藥費即本案生效可能造成的財務影響。

### (1) 臨床地位

建議者評估現有之治療如含磷口服液及活性維生素D3的取代，對財務計算的節省效益有限，因此評估本案對健保財務而言為新增關係。

### (2) 目標族群推估

建議者依據衛生福利部罕見疾病通報個案統計數據，推估未來五年（2024至2028年）性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症病人數151人至174人，接著依據內政部人口統計資料假設兒童(16歲以下)占比為14%，並假設兒童占比至第五年增為25%，再參考文獻假設PHEX基因突變比例約9成；此外，建議者評估女生的生長板關閉年齡約14歲，男生約16歲，扣除因生長板關閉停止用藥的人數後，建議者評估未來五年生長板關閉前的病人數，在第一年16人至第五年32人。

### (3) 本品使用人數推估

建議者預估目標族群皆會使用本品，預估本品第一年使用人數16人至第五年32人。

### (4) 本品年度藥費（即為財務影響）

建議者依據市調現有18位病童的年齡與性別，推估未來每年新增生長板關閉前的XLH病人的年齡分布及性別比例；針對其他潛在可能用藥的病人，建議者參考市調18位生長板關閉前的XLH病人平均年齡為8歲，並認為本品給付後，臨床上可能增加相關篩檢率，假設未來新診斷病人的年齡會略為下降，據此估算出各年度用藥病人的平均年齡，未來五年為介於9至10歲之間。

建議者再依據個別病人的年齡與性別對照國民健康署的生長曲線表體重的50分位，推估平均體重約為29至31公斤。進一步參考仿單假設用法為0.8mg/公斤/每兩週，並取四捨五入至最接近的10mg計算實際使用劑量後，預估未來五年本品年度藥費為第一年約6,400萬元至第五年約1.46億元，建議者預計本品的年度藥費即本案生效可能造成健保的財務影響。

### (5) 敏感度分析

對於建議者假設給付之後，因為疾病知識的增加以及檢測的普及，預期兒童



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

病人占比增加，由第一年16%至第五年增加為30%，預估未來五年本品使用人數為第一年19人至第五年40人，本品年度藥費為第一年7,500萬元至第五年1.84億元，預計本品每年新增的年度藥費即本案生效可能造成的財務影響。

### 2. 本報告之評論與校正

本報告依健保資料庫分析XLH病人年齡分布重新進行財務影響評估，如後：

#### (1) 臨床地位

本報告認為本品應可減少現有治療包括口服磷酸鹽藥品與活性維生素D3的健保費用，但考慮取代節省費用有限，因此接受建議者評估本案對健保財務而言為新增關係。

#### (2) 目標族群

對於建議者依據罕見疾病通報個案數據、文獻及內政部人口統計資料推估PHEX基因突變的性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症病童人數，本報告注意到罕見疾病個案通報規定通報性連遺傳型低磷酸鹽佝僂症時，須明確標示PHEX基因變異位點，因此假設通報為性連遺傳型低磷酸鹽佝僂症個案皆屬PHEX基因突變；此外，本報告分析健保資料庫診斷為性聯遺傳低磷酸鹽佝僂症的病人，從中可知年齡小於16歲的比例約3成，故認為建議者參考全人口統計資料有低估兒童比例之疑慮。

因此，本報告依據過去五年重大傷病卡領卡人數推估未來人數，再依健保資料庫分析結果校正病人的年齡比例，並參考建議者之設定納入生長板關閉前的病人數（女生為14歲前、男生為16歲前），最終評估未來五年生長板關閉前的病人數第一年43人至第五年46人。

#### (3) 本品使用人數推估

本報告沿用建議者預估目標族群皆會使用本品，預估本品使用人數第一年43人至第五年46人。

#### (4) 本品年度藥費（即為財務影響）

建議者表示參考國民健康署的生長曲線表體重的50分位評估病人體重，再依據仿單起始用法0.8毫克/公斤估算使用量，對此，本報告注意到0至7歲兒童生長曲線雖為國民健康署公開資料無誤，但建議者提供的6至18歲資料並非政府公開資訊，故本報告在此年齡層改以國民營養健康狀況變遷調查(2017至2020年)之國人平均體重；在平均藥物用量的部分，本報告考量仿單是建議「起始」劑量為0.8

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

毫克/公斤，倘若病人的血清磷低於參考範圍，需增加劑量至多2毫克/公斤，而PBAC報告指出提前使用方案(Early Access Program, EAP)的病人平均用量為1.05毫克/公斤[12]，故本報告據此設定平均劑量。

綜上，本報告預估未來五年本品年度藥費為第一年2.42億元至第五年2.59億元，考量口服磷酸鹽藥品與活性維生素D3的健保費用有限，預計本品年度藥費即本案生效可能造成健保的財務影響。

### (5) 敏感度分析

對於建議者假設女生的生長板關閉年齡14歲、男生16歲，本報告考慮建議者未提供本土文獻，且給付規定並未限制用藥病人生長板的監測方式及評估時間，以致未來用藥病人實際停藥時間不明。故本報告進行敏感度分析，假設病人使用本品到18歲為止，此情況下，本報告預估未來五年本品使用人數為第一年44人至第五年53人，本品年度藥費為第一年2.79億元至第五年3.06億元。考量口服磷酸鹽藥品與活性維生素D3的健保費用有限，預計本品每年新增的年度藥費即本案生效可能造成健保的財務影響。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案最近一次經2023年10月藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議給付本品於生長板尚未關閉、RSS>2的病人族群，並提出建議支付價。本報告依據專家諮詢會議建議之給付規定、建議者預估之未來五年本品市占率及建議支付價重新進行財務影響評估，評估本品未來五年的年度藥費為第一年1.1億元至第五年1.8億元，本品的年度藥費即本案財務影響。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nature reviews. Nephrology* 2019; 15(7): 435-455.
2. Steven J Scheinman, Thomas Carpenter, Marc K Drezner. Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia. editor. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-hypophosphatemic-rickets-and-tumor-induced-osteomalacia>. Published 2020. Accessed Jan 30, 2022.
3. 公告罕見疾病名單暨 ICD-10-CM 編碼一覽表(2023 年 1 月 17 日更新). editor. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=596&pid=1065&sid=1013>. Published 2023. Accessed Jan 30, 2023.
4. 110 年 1 月罕見疾病通報個案統計表. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=4323>. Published 2021. Accessed Jan 30, 2023.
5. 磷平注射液仿單. editor. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=72000030>. Accessed Jan 31, 2023.
6. 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 Jan 31, 2023.
7. 適用罕見疾病防治及藥物法之藥物(112 年 1 月 9 日更新). editor. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/tc/siteList.aspx?sid=10757>. Accessed Jan 31, 2023.
8. 適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報 第二十二期. 衛生福利部食品藥物管理署. [https://www.pharmaceutic.idv.tw/year\\_report.aspx](https://www.pharmaceutic.idv.tw/year_report.aspx). Accessed Jan 31, 2023.
9. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation-BUROSUMAB editor. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/burosumab>. Published 2020. Accessed Jan 30, 2023.
10. Burosumab-Public Summary Document (PSD) March 2021 PBAC Meeting. editor. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/burosumab-injection-10-mg-in-1-ml-injection-20-mg-in-1-ml>. Published 2021. Accessed Jan 31, 2023.
11. Burosumab-Public Summary Document (PSD) March 2022 PBAC Meeting.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- editor. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.  
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/burosumab-injection-10-mg-in-1-ml-injection-20-mg-in-1-ml-Injection-30-mg-in-1-ml>. Published 2022. Accessed Jan 31, 2023.
12. Burosumab-Public Summary Document (PSD) May 2022 PBAC Meeting.  
editor. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.  
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-05/burosumab-injection-10-mg-in-1-ml-injection-20-mg-in-1-ml>. Published 2022. Accessed Jan 31, 2023.
13. Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people. editor. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/hst8>. Published 2018. Accessed Jan 30, 2023.
14. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2019; 393(10189): 2416-2427.
15. burosumab 10mg, 20mg, and 30mg solution for injection (Crysvita®). editor.  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/burosumab-crysvita-u-oia-smc2240/>. Published 2020. Accessed Feb 14, 2023.