

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita®)

Kyowa Kirin GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.03.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Wirkmechanismen zugelassener Arzneimittel zur Behandlung der XLH.....	9
Tabelle 2-4: Tabellarische Übersicht der geeigneten Arzneimittel für die Vitamin-D-Substitution.....	9
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
Hyp Mausmodell	Mausmodell der hypophosphatämischen Rachitis
IgG1	Immunglobulin G1
KRN23	Ursprüngliche Wirkstoffbezeichnung für Burosumab
IgG1	Immunglobulin G1
<i>PHEX</i>	Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom
PTH	Parathormon
PZN	Pharmazentralnummer
XLH	X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (<i>engl.: X-linked hypophosphatemia</i>)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Burosumab
Handelsname:	Crysvita®
ATC-Code:	M05BX05

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13654878	EU 1/17/1262/001	10 mg/ml	1 ml (Injektionslösung, Durchstechflasche mit 10 mg Burosumab in 1 ml Lösung)
13654855	EU 1/17/1262/002	20 mg/ml	1 ml (Injektionslösung, Durchstechflasche mit 20 mg Burosumab in 1 ml Lösung)
13654861	EU 1/17/1262/003	30 mg/ml	1 ml (Injektionslösung, Durchstechflasche mit 30 mg Burosumab in 1 ml Lösung)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die X-chromosomal gebundene Hypophosphatämie (XLH) ist eine seltene Erkrankung, die sich bereits in der Kindheit manifestiert. Typisch klinische Merkmale sind Kleinwuchs, Knochenschmerzen und Skelettdeformationen wie z.B. O- (Genua vara) oder X-Beine (Genua valga). Osteoarthritis der unteren Gliedmaßen, mineralisierende Enthesopathie und Osteophytenbildung treten im Laufe der Erkrankung auf. Muskelschwäche und Hypotonie, welche typisch bei Vitamin-D-Mangel-Rachitis sind, fehlen bei der XLH [1-3]. Aufgrund von Defekten im Dentin werden häufig zahnärztliche Anomalien beobachtet. Dadurch kommt es zu einer gestörten Zahnentwicklung mit Zahnwurzelabszessen, Hohlräumen und abnormer Zahnschmelzbildung [1-4].

Burosumab (Crysvita[®]) ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper (IgG1), der sich an den im Überschuss vorhandenen Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) bindet und dadurch dessen biologische Aktivität hemmt. FGF23 ist ein phosphaturischer Faktor und spielt eine wichtige Rolle als ein spezifischer Regulator des Serumphosphatlevels. Durch die Hemmung von FGF23 stellt Burosumab die tubuläre Reabsorption von Phosphat aus der Niere wieder her. Die Produktion von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ wird gesteigert, was die Darmabsorption von Calcium und Phosphat erhöht. Gemeinsam verbessern diese Maßnahmen die Serumphosphatspiegel und die Knochenmineralisierung [5].

XLH wird durch eine X-chromosomal lokalisierte sogenannte Funktionsverlustmutation (meist in der Region Xp 22.1 - Xp 22.2) des *PHEX*-Gens hervorgerufen [1, 2]. Die

wissenschaftliche Grundlage für die Verwendung von Burosumab beruht auf den vielversprechenden Ergebnissen eines hypophosphatämischen (Hyp) Mausmodells, welches eine partielle Deletion des *PHEX*-Gens trägt. Unter Verwendung eines Anti-FGF23-Antikörpers zeigten Hyp-Maus-Studien, dass der Phosphat-Metabolismus durch Hemmung von FGF23 wiederhergestellt wird und folglich für eine Verbesserung sowohl bei skelettalen als auch bei allgemeinen physikalischen Endpunkten sorgt [4, 6, 7].

Beim Menschen bindet der Anti-FGF23-Antikörper an FGF23 im Blutkreislauf, blockiert dessen Wirkung auf die Niere und führt zur Wiederherstellung der Phosphatresorption und 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃-Produktion. Im Gegensatz zur konventionellen Therapie ist die daraus resultierende Zunahme der Serumphosphat Spiegel nicht mit einer Zunahme des Phosphatverlusts verbunden, wodurch die Niere potentiell vor dem Risiko einer Nephrokalzinose oder Hyperparathyreoidismus geschützt wird.

Burosumab stellt die erste kausale Therapiemöglichkeit für Kinder über einem Jahr zur Behandlung der XLH dar und deckt damit einen bisher nicht gedeckten therapeutischen Bedarf ab. Der Anti-FGF23-Antikörper verbessert die Folgeerscheinungen der Dysfunktion im Phosphatstoffwechsel und der Rachitissymptomatik bei Kindern mit XLH: verringerte Wachstumsgeschwindigkeit, stark eingeschränkte Gehfähigkeit, erhebliche Funktionsstörungen, einhergehende starke Schmerzen und eine dadurch insgesamt geringere Lebensqualität [8, 9].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Derzeitiges Management der XLH

Nach heutigem Stand sollte die medikamentöse Therapie von XLH so früh wie möglich erfolgen [10]. Somit können Einschränkungen im Bewegungsapparat, Schmerzen durch Fehlstellungen und die Lebensqualität zumindest in Ansätzen verbessert werden. Auch das erhöhte Risiko, an Knochenfrakturen, Mikrofrakturen, Gelenkstörungen und Gelenkschmerzen zu leiden, kann durch eine frühzeitige Therapie vermindert werden [11, 12].

Derzeit sind keine zugelassenen Therapien gegen XLH verfügbar, die bei den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen einer übermäßigen Aktivität von FGF23 ansetzen und somit direkt in den Signalweg eingreifen [13, 14]. Das therapeutische Ziel bei Kindern mit XLH besteht darin, die rachitischen Knochenveränderungen im Sinne einer Reduktion der Achsenfehlstellungen zu verbessern und eine Wachstumsnormalisierung zu erreichen. Die derzeit vorhandenen therapeutischen Ansätze liegen darin, den am Ende der Signalkaskade veränderten Mineralhaushalt auszugleichen. Unter der derzeitigen XLH-Therapie mit Phosphat- und Calcitriolsupplementierung steigt allerdings die Konzentration an

zirkulierendem FGF23 nachweislich an [15]. Durch die orale Phosphatgabe wird der Phosphatspiegel angehoben, der Serum-Calciumspiegel gesenkt und das Parathormon stimuliert, weshalb der Calciumspiegel durch gleichzeitige Gabe von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ angehoben wird. Die Phosphatzufuhr erfolgt mit einer Lösung aus Natriumdihydrogenphosphat und Natriumhydrogenphosphat in altersabhängiger Dosierung bei 5-6 Einzeldosierungen pro Tag, um eine konstante Plasmakonzentration über den Tag verteilt zu erreichen [16, 17]. Hauptrisiken der konventionellen Langzeittherapie mit Phosphat- und Calcitriolsupplementierung sind eine Hyperkalzämie und Hyperkalziurie [18]. Weiterhin erkranken bis zu 80 % der XLH-Patienten an einer medullären Nephrokalzinose bei gleichbleibendem Kreatinin [19]. Mehrere tägliche Dosen von oralem Phosphat können eine vorübergehende und intermittierende Zunahme des Serumphosphats verursachen [20], die die Phosphatausscheidung verschärfen können, weil die ursächliche Beeinträchtigung der Nierenphosphatresorption nicht beeinflusst wird. Diese intermittierende Phosphatbelastung löst eine hohe Harnphosphatausscheidung aus und erhöht das Risiko und die Progression der Nephrokalzinose, die bei 50 % bis 100 % der gemeldeten Fälle in der älteren Literatur aufgetreten sind [18, 21-24]. Die Behandlung mit oraler Phosphatsubstitution ist in der Regel sehr aufwändig, da die Anfangsdosen auf einer Vielzahl von Faktoren beruhen, die eine Titration und eine häufige Überwachung erfordern und zusätzlich die Nieren stark beanspruchen [18, 25]. Um diese Nierenschädigung zu vermeiden ist eine regelmäßige laborchemische Überwachung alle 3-6 Monate erforderlich. Eine stark verminderte Adhärenz wurde bei 33 % der Patienten berichtet [26].

Sowohl die geringe Evidenzlage als auch die bisher zugelassenen Arzneimittel in Deutschland, die ausschließlich versuchen, die Dysregulation des Mineralhaushalts zu beheben, spiegeln den erheblichen therapeutischen Bedarf innerhalb dieser Erkrankung wider.

In Deutschland zugelassene Arzneimittel

Nach dem aktuellsten Stand der medizinischen Erkenntnis gibt es derzeit keine zugelassene kausale Therapiemöglichkeit zur Behandlung der XLH bei Kindern über einem Jahr. Nach Angaben der Leitlinie „Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. ist die derzeitige zugelassene Therapie eine rein symptomatische Phosphatsubstitution. Um die durch die dadurch bedingte Folgeerkrankung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, empfiehlt die Leitlinie zusätzlich eine Vitamin-D-Substitution. Zur Vitamin-D-Substitution finden derzeit nur Alfacalcidol und Calcitriol in Deutschland Anwendung [25], welche jedoch nicht die XLH, sondern die Folgeerkrankung eines sekundären Hyperparathyreoidismus behandelt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Wirkmechanismen zugelassener Arzneimittel zur Behandlung der XLH

Wirkstoff Fertigarzneimittel	Angaben zur Pharmakodynamik (Entsprechend Abschnitt 5.1 der zugehörigen Fachinformation)
Zugelassene Arzneimittel: Phosphatsubstitution	
Kaliumdihydrogenphosphat/ Natriummonohydrogenphosphat Reducto®-spezial [16]	In umfangreichen Untersuchungen wurde das anorganische Pyrophosphat als Kristallisationsinhibitor identifiziert. Die Zufuhr von Orthophosphaten bewirkt eine erhöhte renale Exkretion von anorganischem Pyrophosphat. Pyrophosphat selbst zu verabreichen ist nicht zweckmäßig, da es bei der Resorption enzymatisch gespalten wird. Einzige Möglichkeit zur Steigerung der Pyrophosphat-Exkretion besteht in regelmäßiger Gabe von Orthophosphat.
Wasserhaltiges Natriumglycero- phosphat Natriumglycerophosphat-Ampulle Fresenius [27]	Glycerophosphat wird intravasal durch alkalische Phosphatase gespalten. Bei der Hydrolyse der Esterbindung werden anorganisches Phosphat und Glycerol freigesetzt. Glycerophosphat ist ein Stoffwechselzwischenprodukt des Fettstoffwechsels. Es ist unwahrscheinlich, dass außer der Aufrechterhaltung der normalen Stoffwechselwege weitere pharmakodynamische Wirkungen auftreten.

Tabelle 2-4: Tabellarische Übersicht der geeigneten Arzneimittel für die Vitamin-D-Substitution

Wirkstoff Fertigarzneimittel	Angaben zur Pharmakodynamik (Entsprechend Abschnitt 5.1 der zugehörigen Fachinformation)
Arzneimittel: zur Vitamin-D-Substitution bei XLH-Patienten	
Alfacalcidol Beispielhaft: Alfacalcidol medice 0,25; 1,0 µg Weichkapseln [28]	Alfacalcidol wird passiv und fast vollständig im Dünndarm resorbiert. In der Leber wird Alfacalcidol schnell in 1,25-Dihydroxyvitamin D ₃ , den physiologisch aktiven Vitamin-D-Metaboliten, umgewandelt, der als Regulator des Calcium- und Phosphatstoffwechsels agiert. Da diese Umwandlung schnell erfolgt, sind die klinischen Effekte von Alfacalcidol und 1,25-Dihydroxyvitamin D ₃ sehr ähnlich. 1,25-Dihydroxyvitamin D ₃ wird im Blut durch ein spezielles Transport-Protein (ein Globulin) transportiert. Vitamin D wird zu mehreren polaren inaktiven Metaboliten umgewandelt und wird hauptsächlich durch die Galle ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Alfacalcidol beträgt etwa 4 Stunden. Die pharmakologische Wirkung dauert 3-5 Tage an.
Calcitriol Beispielhaft: Calcitriol HEXAL 0,25; 0,5 µg Weichkapsel [17]	Calcitriol ist einer der wichtigsten Metaboliten von Vitamin D ₃ . Dieser Metabolit wird normalerweise in der Niere aus seinem Vorläufer, 25-Hydroxy-cholecalciferol (25-HCC), gebildet. Calcitriol fördert die intestinale Calciumresorption und reguliert die Knochenmineralisation.

Neue Therapieoption durch Burosumab

Burosumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper (IgG1). Der Antikörper bindet überschüssigen Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) wodurch die Aktivität herabgesetzt wird. Durch die Hemmung von FGF23 stellt Burosumab die tubuläre Resorption von Phosphat aus der Niere wieder her. Die Produktion von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ wird gesteigert, was wiederum die Darmabsorption von Calcium und Phosphat erhöht. Gemeinsam verbessern diese Maßnahmen die Serumphosphatspiegel und daraus resultierend die Knochenmineralisierung [5]. Burosumab greift direkt in den Signalweg ein, hemmt die vermehrte Phosphatausscheidung und verhindert eine Dysregulation der Mineralisierung des gesamten Skelettes.

Burosumab stellt die erste und einzige kausale Therapiemöglichkeit für Kinder über einem Jahr zur Behandlung der XLH dar und deckt damit einen bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf ab. Der Anti-FGF23-Antikörper verbessert die Folgeerscheinungen der Dysfunktion im Phosphatstoffwechsel und der meisten Rachitissymptome bei Kindern mit XLH: verringerte Wachstumsgeschwindigkeit, stark eingeschränkte Gehfähigkeit, erhebliche Funktionsstörungen, einhergehende starke Schmerzen und eine dadurch insgesamt geringere Lebensqualität [8, 9].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-1 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu ergänzen]

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung von Kinder ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.	ja	19.02.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben der Tabelle 2-5 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Crysvita[®] (Stand: Januar 2018) entnommen [5].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurden die Angaben der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ Crysvida® (Stand: Januar 2018) entnommen [5].

Für die Beschreibung der Anwendungsgebiete und der Wirkmechanismen anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurden die entsprechenden Fachinformationen hinzugezogen.

Die Identifikation der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe zur Behandlung der XLH bei Kinder im Alter von 1 – 17 Jahren in der Skelettwachstumsphase erfolgte anhand der AMIS-Datenbank (Stand der Abfrage: 16.02.2018).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Haffner D, Waldegger S (2016): Capture 35: Disorders of Phosphorus Metabolism. In: Denis F. Geary, Schaefer F: Pediatric Kidney Disease. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 953-72.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Mohnike K, Klingbiel K-H (2004): Familiäre hypophosphatämische Rachitis - Diagnostik, Betreuung und Langzeitkonsequenzen. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
3. orpha net (2017): X linked hypophosphatemia. [Zugriff: 12.05.2017]. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=89936.
4. Carpenter T (1997): New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatric Endocrinology*; 44(2):443-66.
5. Kyowa Kirin Limited (2018): CRYSVITA 10, 20, 30 mg/ml Injektionslösung (Stand: Januar 2018).
6. Aono H, Yamazaki, Shimada, Fujita, Yamashita, Fukumoto, (2011): Anti-FGF-23 neutralizing antibodies ameliorate muscle weakness and decreased spontaneous movement of Hyp mice. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*; 26(4):803-10.
7. Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, Kawata T, Hasegawa H, Urakawa I, et al. (2009): Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*; 24(11):1879-88.
8. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Clinical Study Report UX023-CL201: A Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
9. Ultragenyx pharmaceutical (2017): Clinical Study Report UX023-CL205: An Open-Label, Phase 2 Study to Assess the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of KRN23 in Children from 1 to 4 Years Old with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
10. Mäkitie O, Doria A, Kooh S, Cole W, Daneman A, Sochett E (2003): Early Treatment Improves Growth and Biochemical and Radiographic Outcome in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *Clinical Endocrinology & Metabolism*; 88(8):3591-7.
11. Imel E, Econs M (2012): Approach to the Hypophosphatemic Patient. *Clinical Endocrinology and Metabolism*; 97:696-706.
12. Reid IR, Hardy DC, Murphy WA, Teitelbaum SL, Bergfeld MA, Whyte MP (1989): X-linked hypophosphatemia: a clinical, biochemical, and histopathologic assessment of morbidity in adults. *Medicine*; 68(6):336-52.
13. Econs MJ (2015): Conventional Therapy in Adults With XLH Improves Dental Manifestations, But Not Enthesopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 100(10):3622-4.
14. Goldsweig B, Carpenter T (2015): Hypophosphatemic rickets: lessons from disrupted FGF23 control of phosphorus homeostasis. *Current Osteoporosis Reports*; 13(2):88-97.
15. Carpenter T, Insogna K, Zhang J, Ellis B, Nieman S, Simpson C, et al. (2010): Circulating Levels of Soluble Klotho and FGF23 in X-Linked Hypophosphatemia: Circadian Variance, Effects of Treatment, and Relationship to Parathyroid Status. *Endocrinol Metabolism*; 95(11):E352–E7.
16. Hormosan Pharma (2005): Reducto-spezial Kaliumdihydrogenphosphat Natriummonohydrogenphosphat Dihydrat; Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 26.04.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. HEXAL AG (2013): Calcitriol HEXAL 0,25 µg, 0,5 µg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2014 [Zugriff: 01.03.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. Carpenter T, Imel E, Holm I, Jan de Beur S, Insogna K (2011): A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. American Society for Bone and Mineral Research; 27(7):1381–8.
19. Raue F, Frank-Raue K, Hentze S (2005): X-chromosomal dominante hypophosphatämische Rachitis (familiäre hypophosphatämische Rachitis, Phosphatdiabetes, Vitamin D resistente Rachitis). [Zugriff: 19.04.2017]. URL: <http://www.raue-endokrinologie.de/resources/XLH.pdf>.
20. Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM, Delvin EE (1980): Bone response to phosphate salts, ergocalciferol, and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. The New England journal of medicine; 303(18):1023-31.
21. Goodyer PR, Kronick JB, Jequier S, Reade TM, Scriver CR (1987): Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. The Journal of pediatrics; 111(5):700-4.
22. Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M (1991): Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. The New England journal of medicine; 325(26):1843-8.
23. Kooh SW, Binet A, Daneman A (1994): Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphataemic rickets: its relationship to treatment, kidney function, and growth. Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale; 17(2):123-30.
24. Sabbagh Y, Tenenhouse H, Econs M (2008): Chapter 197: Mendelian Hypophosphatemias. The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease:1-89.
25. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V. (2016): S1-Leitlinie – Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. [Zugriff: 01.03.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-0081_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05.pdf.
26. Nielsen LH, Rahbek ET, Beck-Nielsen SS, Christesen HT (2014): Treatment of hypophosphataemic rickets in children remains a challenge. Danish medical journal; 61(7):A4874.
27. Fresenius Kabi Deutschland GmbH (1988): Natriumglycerophosphat-Ampulle Fresenius, 306,1 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 03.03.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Hexal AG (2011): Alfacalcidol Hexal 0,25 µg/0,5 µg/1,0 µg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: April 2016 [Zugriff: 30.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.