

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: 23.09.2019

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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,25(OH) ₂ -Vitamin D ₃	Aktives Vitamin D
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i>)
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (engl.: <i>Fibroblast growth factor 23</i>)
IgG1	Immunglobulin G1
KRN23	Synonym für Burosumab
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
<i>PHEX</i>	Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom (engl.: <i>Phosphate-regulating neutral endopeptidase</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie (engl.: <i>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-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) ist eine seltene genetische Erkrankung, die sich bereits in der Kindheit manifestiert. Zurückzuführen ist die Krankheit auf einen Überschuss des Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23), der auf Mutationen im *PHEX*-Gen (phosphatregulierendes Endopeptidase-Homolog, X-verknüpft) folgt. Überschüssiges FGF23 hemmt die Rückresorption von Phosphat in der Niere und die Produktion von 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂-Vitamin D₃), was zu einer chronischen Hypophosphatämie führt, die hauptsächlich durch die überschüssige Ausscheidung von Phosphat über die Nieren und durch eine verminderte intestinale Absorption von Phosphat sowie eine fehlerhafte Knochenmineralisierung verursacht wird. Die zwei wichtigsten pathologischen Folgen der XLH sind Osteomalazie und Rachitis. Typisch klinische Merkmale der Rachitis, welche bei allen Kindern mit XLH auftreten, sind Kleinwuchs und erhebliche Skelettdeformationen, die tägliche Schmerzen verursachen und die körperliche Funktion beeinträchtigen, so dass ein Kleinkind bei seinen täglichen Aktivitäten ab einem sehr jungen Alter stark eingeschränkt sein kann und lebenslange Behinderungen und Schmerzen erleidet. Diese Deformationen werden irreversibel, wenn das Wachstum nachlässt, die Knochenmineralisierungsrate sinkt und der Knochen sich festigt. Weiterhin ist die XLH durch Arthrose der unteren Gliedmaßen, mineralisierende Enthesopathie und Osteophytenbildung gekennzeichnet. Muskelschwäche und Hypotonie, welche typisch bei Vitamin-D-Mangel-Rachitis sind, fehlen dagegen bei der XLH [1-3]. Aufgrund von Defekten im Dentin werden häufig zahnmedizinische Anomalien beobachtet. Dadurch kommt es zu einer gestörten Zahnentwicklung mit Zahnwurzelabszessen, Hohlräumen und abnormer Zahnschmelz- und Kariesbildung [1-4].

Burosumab (Crysvita[®]) ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper (IgG1), der sich an den im Überschuss vorhandenen FGF23 bindet und dadurch dessen biologische Aktivität hemmt. FGF23 ist ein phosphaturischer Faktor und spielt eine wichtige Rolle als ein spezifischer Regulator der Serumphosphat-Konzentration. Durch die Hemmung von FGF23 stellt Burosumab die tubuläre Rückresorption 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 erhöhen diese Maßnahmen die Serumphosphat-Konzentration und die Knochenmineralisierung [5].

Beim Menschen bindet der Anti-FGF23-Antikörper an FGF23 im Blutkreislauf, blockiert dessen Wirkung auf die Niere und führt zur Wiederherstellung der Phosphat-Rückresorption und der 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃-Produktion. Im Gegensatz zur Substitutionstherapie mit oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, ist die daraus resultierende Zunahme der Serumphosphat-Konzentration nicht mit einer Zunahme des Phosphatverlusts verbunden, wodurch die Niere potenziell vor dem Risiko einer Nephrokalzinose oder einem sekundären Hyperparathyreoidismus geschützt wird.

Bei Burosumab (Crysvita[®]) handelt es sich um die erste kausale Therapiemöglichkeit der XLH bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen, die sich in der Skelettwachstumsphase befinden. Die Zulassung für Crysvita[®] als Medikament zur Behandlung seltener Krankheiten (*Orphan drug*) in der europäischen Union wurde am 19. Februar 2018 erteilt [6]. Aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs zur wirksamen Behandlung der XLH, der auch durch die Teilnahme am Arzneimittel-Härtefallprogramm durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu sehen war, wurde eine bedingte Zulassung (*conditional marketing authorisation*) durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) gewährt. Begründet wurde die Zulassung auf Grundlage von zwei explorativen Phase-II-Studien (UX023-CL201 und UX023-CL205) und einer historischen Kontrolle (UX023-CL002). Mit den Studien konnte bereits gezeigt werden, dass der Anti-FGF23-Antikörper die Folgeerscheinungen der Dysfunktion im Phosphatstoffwechsel und der Rachitissymptomatik bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH verbessert: verringerte Wachstumsgeschwindigkeit, stark eingeschränkte Gehfähigkeit, erhebliche Funktionsstörungen, einhergehende starke Schmerzen und eine dadurch insgesamt geringere Lebensqualität. Mit der hier dargestellten randomisierten und aktiv kontrollierten Studie UX023-CL301 können die bereits beeindruckenden Ergebnisse der pivotalen Studien aus dem ersten Verfahren zu Burosumab (Vorgangsnummer 2018-04-15-D-349) nochmals eindrucksvoll bestätigt werden [7].

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.

Nach heutigem medizinischem Wissensstand sollte die medikamentöse Therapie von XLH so früh wie möglich erfolgen [8]. Somit können Einschränkungen im Bewegungsapparat, Schmerzen durch Fehlstellungen und die Lebensqualität verbessert werden. Auch das erhöhte Risiko an Knochenfrakturen, Mikrofrakturen, Gelenkerkrankungen und Gelenkschmerzen zu leiden, kann durch eine frühzeitige Therapie vermindert werden [9, 10].

Derzeit ist Burosumab die einzige zugelassene Therapie gegen XLH, welche in den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus einer übermäßigen Aktivität von FGF23 eingreift [11, 12]. Das therapeutische Ziel bei Kindern mit XLH besteht darin, die Phosphat-Homöostase wiederherzustellen und damit die rachitischen Knochenveränderungen im Sinne einer Reduktion der Achsenfehlstellungen zu verbessern, eine Wachstumsnormalisierung zu erreichen und die lebenslange Knochen- und Gelenkbelastung zu verhindern. Der vor 50 Jahren historisch gewachsene Therapieansatz einer Substitutionstherapie, bestehend aus mehreren täglichen Gaben von oralem Phosphat und aktivem Vitamin D (Calcitriol und Alfacalcidol), hat sich aus Fallberichten und Fallreihen abgeleitet. Die Wirksamkeit dieser Therapie wurde jedoch noch nie in einem belastbaren klinischen Entwicklungsprogramm bestätigt oder quantifiziert. Für den Großteil der pädiatrischen XLH-Patienten ist die Behandlung mit einer Substitutionstherapie suboptimal und führt nicht zur Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration oder einer Verbesserung der Rachitissymptomatik, was letztlich sehr belastende chirurgische Korrekturoperationen nach sich zieht. Unter der Substitutionstherapie mit Phosphat und aktivem Vitamin D steigt zudem die Konzentration an zirkulierendem FGF23 nachweislich an [13].

Die Phosphatzufuhr erfolgt in altersabhängiger Dosierung bei 5-6 Einzeldosierungen pro Tag, um eine konstante Plasmakonzentration über den Tag verteilt zu erreichen [14-17]. Da die verfügbaren Phosphatabletten (Reducto[®]-spezial) nicht teilbar sind, ist eine Anwendung bei Patienten mit einem Gewicht von < 35 kg nicht möglich. Die orale Substitutionstherapie 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 [15, 17]. Um diese Nierenschädigung zu vermeiden, ist eine regelmäßige laborchemische Überwachung alle 3-6 Monate erforderlich. Eine stark verminderte Compliance wurde bei 33 % der Patienten berichtet [18]. Diese geht mit schlechter Verträglichkeit und gastrointestinalen Nebenwirkungen einher.

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 Rückresorption 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 verstärkt. Gemeinsam verbessern diese Maßnahmen die Serumphosphat-Konzentration und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 ist der erste und derzeit einzige zugelassene Wirkstoff zur kausalen Therapie gegen XLH bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase und deckt damit einen hohen therapeutischen Bedarf ab. Durch die Phase-II-Studien mit Burosumab bei Kindern mit XLH konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass Burosumab zu einer Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration in den unteren Normbereich und zu einer verstärkten Knochenmineralisierung führt, welche sich durch eine Verbesserung des Wachstums, der Gehfähigkeit und einer Reduktion funktioneller Störungen äußert. Weiterhin zeigt Burosumab ein akzeptables Sicherheitsprofil [19, 20].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: 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 Kindern 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 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben der Tabelle 2-3 wurden der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ Crysvida[®] (Stand: Januar 2019) entnommen [5].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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 2-4 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® 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 Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase erfolgte anhand der AMIS-Datenbank (Stand der Abfrage: 23.07.2019).

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): Chapture 35: Disorders of Phosphorus Metabolism. In: Geary D.F. , Schaefer F: Pediatric Kidney Disease. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 953-72.
2. Mohnike K, Klingbiel K-H (2004): Familiäre hypophosphatämische Rachitis - Diagnostik, Betreuung und Langzeitkonsequenzen. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
3. Orpha net (2012): Hypophosphatämie, X-chromosomale. [Zugriff: 17.06.2019]. 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 Holdings B.V. (2018): CRYSVITA 10/20/30 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 22.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Europäische Kommission (2018): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 19.2.2018 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "CRYSVITA - Burosumab" gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Burosumab. [Zugriff: 22.07.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/359/>.
8. 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.
9. Imel E, Econs M (2012): Approach to the Hypophosphatemic Patient. *Clinical Endocrinology and Metabolism*; 97:696-706.
10. 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.
11. 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.
12. Goldsweig B, Carpenter T (2015): Hypophosphatemic rickets: lessons from disrupted FGF23 control of phosphorus homeostasis. *Current Osteoporosis Reports*; 13(2):88-97.
13. 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Hormosan Pharma GmbH (2005): Reducto®-spezial (Kaliumdihydrogenphosphat Natriummonohydrogenphosphat Dihydrat); Fachinformation. Stand: Februar 2018 [Zugriff: 05.06.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Carpenter T, Imel E, Holm I, de Beur S, Insogna K (2011): A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. Journal of Bone and Mineral Research; 26(7):1381–8.
16. Linglart A, Bissot-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. (2014): Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocrine connections; 3(1):R13-30.
17. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V. (2016): S1-Leitlinie 174-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden; Stand: 03.2016. [Zugriff: 22.07.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-0081_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05.pdf.
18. 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.
19. Ultragenyx pharmaceutical Inc. (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).
20. Ultragenyx pharmaceutical Inc. (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).