

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Romosozumab (EVENTITY®)

UCB Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.03.2020

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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
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.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Die Wirkung von Sklerostin (links) und Romosozumab (rechts) auf den Knochenaufbau und die Knochenresorption	6
Abbildung 2-2: Kanonischer Wnt/ β -Catenin-Signalweg und Inaktivierung des kanonischen Wnt/ β -Catenin-Signalwegs durch Sklerostin	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GSK	Glykogensynthase-Kinase
inkl.	inklusive
LRP	<i>Lipoprotein receptor-related protein</i>
mg	Milligramm
OPG	Osteoprotegerin
P	Phosphatgruppe
PZN	Pharmazentralnummer
RANK(L)	<i>Receptor Activator of NF-κB (Ligand)</i>
TCF/LEF	<i>Transcription factor/lymphoid enhancer factor</i>
u. a.	unter anderem
Wnt	<i>Wingless Type and Integrase</i>
z. B.	zum Beispiel

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

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:	Romosozumab
Handelsname:	EVENTITY®
ATC-Code:	M05BX06
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

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

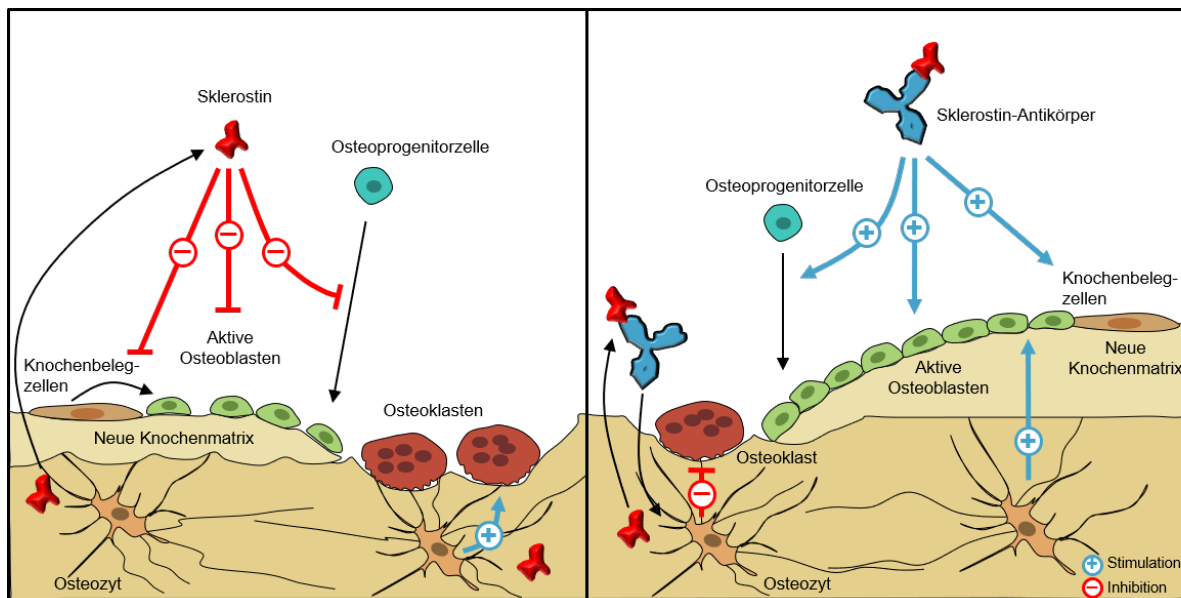
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14367187	EU/1/19/1411/001	105 mg pro Fertigpen	1x 2 Fertigpens
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

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.

Romosozumab ist ein humanisierter monoklonaler Sklerostin-Antikörper, der für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko indiziert ist (1).

Der Wirkstoff führt zu einer Steigerung des Knochenaufbaus und zu einer Verminderung der Knochenresorption. Das Wirkprinzip ist in Abbildung 2-1 skizziert.



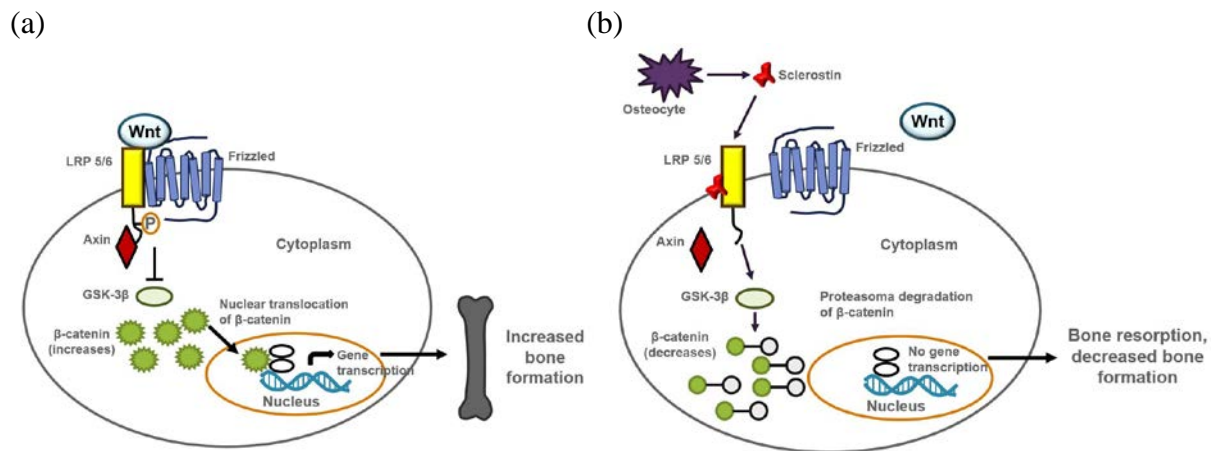
Quelle: modifiziert nach Ominsky et al., 2017 (2)

Abbildung 2-1: Die Wirkung von Sklerostin (links) und Romosozumab (rechts) auf den Knochenaufbau und die Knochenresorption

Dualer Wirkmechanismus von Romosozumab

1. Gesteigerter Knochenaufbau

Der Antikörper Romosozumab bindet an Sklerostin und inhibiert damit dessen Bindung an den Co-Rezeptor *Low-density lipoprotein receptor-related protein* (LRP5/-6). Dadurch bleibt der *Wingless Type and Integrase* (Wnt)/ β -Catenin-Signalweg in Osteoblasten aktiv (detaillierte Beschreibung siehe Abbildung 2-2 (a)) (2, 3). Der Signalweg führt summarisch zu einer Umwandlung von ruhenden zu aktiven (knochenbildenden) Osteoblasten, erhöht die Aktivität dieser Zellen und stimuliert anschließend die Rekrutierung von neuen Knochen-Vorläuferzellen (Osteoprogenitorzellen) (4-6).



Quelle: modifiziert nach Shah et al., 2015 (7)

Abbildung 2-2: Kanonischer Wnt/ β -Catenin-Signalweg und Inaktivierung des kanonischen Wnt/ β -Catenin-Signalwegs durch Sklerostin

(a) Kanonischer Wnt/ β -Catenin-Signalweg: Die Signalkaskade wird in den Osteoblasten aktiviert, indem der Ligand Wnt an einen Komplex, bestehend aus dem Rezeptor *Frizzled* und dem Co-Rezeptor LRP5/-6 auf der Zelloberfläche von Osteoblasten, bindet. Dies führt zur Phosphorylierung des zytoplasmatischen Bereichs des Co-Rezeptors, der als Bindungsstelle für das Protein Axin dient. Durch die Bindung von Axin wird die Aktivität der Glykogensynthase-Kinase (GSK)-3 β inhibiert, die im aktiven Zustand β -Catenin phosphoryliert, welches dadurch proteolytisch degradiert wird. Da β -Catenin im aktivierten kanonischen Wnt/ β -Catenin-Signalweg nicht abgebaut wird, sammelt sich das Protein vermehrt im Zytoplasma an. Das Protein gelangt in den Zellkern, bildet dort mit den Proteinen der „*transcription factor/lymphoid enhancer factor*“-Familie (TCF/LEF) einen Komplex, der als Effektor der Wnt/ β -Catenin-Kaskade spezifische Zielgene aktiviert, die sowohl die Proliferation als auch die Differenzierung von osteoblastären Zellen steuern (7-9). Weiterhin führt ein erhöhter β -Catenin-Spiegel in den Osteoblasten zu einer erhöhten Expression von Osteoprotegerin (OPG). Dieses Protein bindet extrazellulär an den von den Osteoblasten und Stromazellen des Knochenmarks sezernierten *Receptor Activator of NF- κ B*-Ligand (RANKL). Dadurch wird die Bindung von RANKL an den dazugehörigen Rezeptor RANK, der auf der Zelloberfläche von Osteoklasten exprimiert wird verhindert und eine erhöhte Aktivierung und Differenzierung der Osteoklasten bleibt aus (10, 11).

(b) Inaktivierung des kanonischen Wnt/ β -Catenin-Signalwegs durch Sklerostin: Durch die Bindung von Sklerostin wird der Wnt/ β -Catenin-Signalweg im Osteoblasten inaktiviert, was zu einer Verminderung des Knochenaufbaus und zu einer Erhöhung der Knochenresorption führt (7).

2. Verminderte Knochenresorption

Die Hemmung von Sklerostin inhibiert zusätzlich die Knochenresorption, indem sie mit Mediatoren (OPG und RANKL) interferiert, die für die Aktivierung und Differenzierung der (knochenabbauenden) Osteoklasten bedeutsam sind (Abbildung 2-1 und Abbildung 2-2; (2)).

Die Romosozumab-vermittelte, simultane Steigerung des Knochenaufbaus und Verminderung der Knochenresorption durch Romosozumab führt zu einer schnellen Zunahme der Knochenmineraldichte und der Knochenmasse, sowohl in trabekulären als auch in kortikalen Knochen. Zusätzlich wird, unter Erhalt der Knochenqualität, die Knochenstruktur und -festigkeit verbessert (1, 2, 12-14).

Romosozumab verfügt somit über einen neuartigen, dualen Wirkmechanismus und ist im Anwendungsgebiet der Osteoporose der einzige verfügbare Wirkstoff, der den Knochenaufbau erhöht und gleichzeitig die Knochenresorption vermindert (14-16).

Schneller therapeutischer Effekt

Romosozumab wird als Impulstherapie monatlich über einen Zeitraum von 12 Monaten verabreicht, um möglichst schnell eine erhöhte Knochenmasse, -struktur- und -stabilität zu erzielen. Nach Abschluss der Therapie mit Romosozumab ist die Umstellung auf eine antiresorptive Therapie angebracht, um den mit Romosozumab erzielten Nutzen über 12 Monate hinaus zu erhalten (1).

Romosozumab entfaltet seine Wirkung direkt im Knochengewebe und bewirkt einen schnellen Anstieg der Knochenmineraldichte bereits nach drei Monaten sowie eine signifikante Reduktion des Frakturrisikos schon nach einem Jahr (14, 17, 18). Dies ist insbesondere für Osteoporose-Patienten mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko nach einer bereits aufgetretenen osteoporosebedingten Fraktur (Fragilitätsfraktur) von besonderer Bedeutung, da diese Patienten eine schnell wirksame Therapie zur Vermeidung von Folgefrakturen benötigen.

In einer randomisierten, aktiv-kontrollierten klinischen Prüfung mit weltweit über 4.000 Patienten war Romosozumab der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alendronsäure schon nach Ablauf eines Jahres u. a. in Bezug auf Fraktur-Endpunkte, die für den Patienten unmittelbar erlebbar sind, signifikant überlegen. Gefolgt von einer antiresorptiv wirkenden Therapie mit Alendronsäure war dieser Effekt auch noch weit über diesen Zeitpunkt hinaus nachweisbar.

Zusammenfassend stellt Romosozumab mit einem schnell einsetzenden, dualen knochenaufbauenden und antiresorptiven Effekt einen relevanten therapeutischen Fortschritt im Vergleich zu den bisher im Anwendungsgebiet der Osteoporose verfügbaren Therapieoptionen dar.

Entwicklungsgeschichte von Romosozumab

Die Entwicklung von Romosozumab basiert auf einem physiologischen Mechanismus des menschlichen Körpers zum Aufbau der Knochenmasse. Einen ersten Anhaltspunkt zur Aufdeckung dieses Mechanismus lieferte die Untersuchung von Patienten mit einer seltenen, autosomal-rezessiven Knochenerkrankung, der sogenannten Sklerosteose.

Die Krankheit wurde erstmalig in einer kleinen südafrikanischen Population niederländischer Abstammung entdeckt. Aufgrund der fehlenden Durchmischung des Genpools war die Entstehung von genetischen Veränderungen in dieser isolierten Population begünstigt worden und ließ ein Syndrom manifest werden, das bei den betroffenen Patienten durch ein progressives Wachstum der Knochen auffällig geworden war (19-21):

Sklerosteose ist charakterisiert durch ein übermäßiges Wachstum des gesamten Skeletts (22). Die pathologische Vermehrung der Knochensubstanz spiegelt sich in einer voranschreitenden Verhärtung des Knochengewebes wider und tritt vorwiegend im Schädel und im Unterkiefer auf (23-25). Es kommt zu Fehlbildungen im Gesicht und Einklemmung der Hirnnerven, was wiederum zu Gesichtslähmungen sowie Gehör- und/oder Geruchsverlust führen kann (22-24).

Das massive Knochenwachstum führt zu einer Zunahme der Knochenmineraldichte, was in einer erhöhten Knochenstabilität resultiert (22). Die Betroffenen haben dadurch ein sehr niedriges Frakturrisiko und sind im Vergleich zu gesunden Menschen unempfindlicher gegenüber Traumata (10, 22).

Molekulargenetische Untersuchungen an Patienten, die an Sklerosteose leiden, zeigten, dass das exzessive Knochenwachstum auf (*Loss of function*)-Mutationen im SOST-Gen, welches für das Protein Sklerostin kodiert, zurückzuführen ist. Die Mutationen führen zu einer verminderten Expression von biologisch aktivem Sklerostin und zu der beschriebenen Symptomatik (10, 24, 26).

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde der Sklerostin-Antikörper Romosozumab erforscht und entwickelt. Der Antikörper soll eingesetzt werden, um die physiologische Wirkung von Sklerostin therapeutisch zu inhibieren und so Osteoporose durch eine Steigerung von Knochenmasse, -struktur und -stabilität zu behandeln.

Klinisches Entwicklungsprogramm von Romosozumab

Das klinische Studienprogramm umfasste ein umfangreiches Kollektiv von insgesamt mehr als 12.000 Patienten. Im Rahmen dieses Studienprogramms wurden die Effekte einer zwölfmonatigen Impulstherapie mit Romosozumab gefolgt von einer antiresorptiv wirkenden Therapie untersucht. Die durchgeführten Studien umfassten u. a. aktiv-kontrollierte Studien an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und verschiedenen Frakturrisiken, inklusive und insbesondere Patienten, die schon eine osteoporosebedingte Fraktur erlitten hatten. Diese Studien basierten u. a. auf Fraktur-Endpunkten, die für betroffene Patienten unmittelbar erlebbar sind.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Es konnte auch gezeigt werden, dass die erhöhte Knochenmineraldichte, die durch die Behandlung mit Romosozumab schnell erreicht wurde, mit einer nachfolgenden antiresorptiv wirkenden Therapie langfristig aufrechterhalten wird (17, 18, 27).

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 Dossiers 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
Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	nein	09.12.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von EVENITY[®] (1) und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (28).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

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.

Die Angaben zum ATC-Code und die Informationen zu den Packungsgrößen sowie dem Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von EVENITY[®] sowie weiteren Zulassungsunterlagen.

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen und aus während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifizierten Publikationen.

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation EVENITY® (Stand: Dezember 2019). 2019.
2. Ominsky MS, Boyce RW, Li X, Ke HZ. Effects of sclerostin antibodies in animal models of osteoporosis. *Bone*. 2017;96:63-75.
3. Gong J, Cao J, Ho J, Chen C, Paszty C. Romosozumab Blocks the Binding of Sclerostin to the Two Key Wnt Signaling Co-receptors, LRP5 and LRP6, but not to LRP4. American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual Meeting. Atlanta, GA2016.
4. Nioi P, Taylor S, Hu R, Pacheco E, He YD, Hamadeh H, et al. Transcriptional Profiling of Laser Capture Microdissected Subpopulations of the Osteoblast Lineage Provides Insight Into the Early Response to Sclerostin Antibody in Rats. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(8):1457-1467.
5. Kim SW, Lu Y, Williams EA, Lai F, Lee JY, Enishi T, et al. Sclerostin Antibody Administration Converts Bone Lining Cells Into Active Osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(5):892-901.
6. Ominsky MS, Boyd SK, Varela A, Jolette J, Felix M, Doyle N, et al. Romosozumab Improves Bone Mass and Strength While Maintaining Bone Quality in Ovariectomized Cynomolgus Monkeys. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(4):788-801.
7. Shah AD, Shoback D, Lewiecki EM. Sclerostin inhibition: a novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis. *International Journal of Women's Health*. 2015;7:565-580.
8. Burgers TA, Williams BO. Regulation of Wnt/beta-catenin signaling within and from osteocytes. *Bone*. 2013;54(2):244-249.
9. Peterlik M. Wnt-Signalwege im Knochenstoffwechsel. *Osteologie*. 2011;20(3):197-202.
10. Lim SY, Bolster MB. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:1221-1231.
11. Bock O. Die Wirkung der antiresorptiven Therapie am Knochen. *Osteologie*. 2012;21(2):63-69.
12. Keaveny TM, Crittenden DB, Bolognese MA, Genant HK, Engelke K, Oliveri B, et al. Greater Gains in Spine and Hip Strength for Romosozumab Compared With Teriparatide in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(9):1956-1962.

13. Genant HK, Engelke K, Bolognese MA, Mautalen C, Brown JP, Recknor C, et al. Effects of Romosozumab Compared With Teriparatide on Bone Density and Mass at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(1):181-187.
14. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(5):412-420.
15. Ominsky MS, Niu Q-T, Li C, Li X, Ke HZ. Tissue-Level Mechanisms Responsible for the Increase in Bone Formation and Bone Volume by Sclerostin Antibody. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(6):1424-1430.
16. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-Dose, Placebo-Controlled, Randomized Study of AMG 785, a Sclerostin Monoclonal Antibody. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(1):19-26.
17. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(16):1532-1543.
18. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis (including Supplementary Appendix). *New England Journal of Medicine*. 2017;377(15):1417-1427.
19. Provine WB. Ernst Mayr: Genetics and Speciation. *Genetics*. 2004;167(3):1041-1046.
20. Beighton P, Davidson J, Durr L, Hamersma H. Sclerosteosis - An autosomal recessive disorder. *Clinical Genetics*. 1977;11(1):1-7.
21. Beighton P, Barnard A, Hamersma H, van der Wouden A. The syndromic status of sclerosteosis and van Buchem disease. *Clinical Genetics*. 1984;25(2):175-181.
22. van Lierop AH, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin deficiency in humans. *Bone*. 2017;96:51-62.
23. Moester MJ, Papapoulos SE, Lowik CW, van Bezooijen RL. Sclerostin: Current Knowledge and Future Perspectives. *Calcified Tissue International*. 2010;87(2):99-107.
24. Balemans W. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Human Molecular Genetics*. 2001;10(5):537-543.
25. Beighton P. Sclerosteosis. *Journal of Medical Genetics*. 1988;25(3):200-203.
26. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paepfer BW, Kovacevich BR, Proll S, et al. Bone Dysplasia Sclerosteosis Results from Loss of the SOST Gene Product, a Novel Cystine Knot-Containing Protein. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68(3):577-589.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018;33(7):1219-1226.
28. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 09.12.2019 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Evenity - Romosozumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2019.