

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abrocitinib Atopische Dermatitis

Berlin, den 10. Mai 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Abrocitinib (Atopische Dermatitis) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1330,

Auftrag: A22-06, Version 1.0, Stand: 13.04.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5405/2022-04-19_Nutzenbewertung-IQWiG_Abrocitinib_D-771.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-01-15-D-771:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/782/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	4
Bewertung der AkdÄ.....	5
Eingereichte Studie	5
Studiendauer	5
Einschlusskriterien.....	5
Hintergrundtherapie	6
Erlaubte Begleitbehandlung.....	6
Ko-primärer Endpunkt.....	6
Bewertung der AkdÄ.....	6
Endpunkte.....	7
Nutzen	7
Mortalität.....	7
Morbidität.....	7
Bewertung der AkdÄ.....	7
Schaden.....	8
Spezifische UE, seltener unter Abrocitinib vs. Dupilumab	8
Spezifische UE, häufiger unter Abrocitinib vs. Dupilumab.....	8
Bewertung der AkdÄ.....	8
Subgruppenanalysen	8
Anmerkungen zur Sicherheit von JAK-Inhibitoren	9
Zusätzliche Anmerkungen zur Sicherheit von Abrocitinib	9
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Bewertung der AkdÄ.....	10
Fazit.....	10
Literaturverzeichnis	11

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Abrocitinib ist nach Baricitinib und Upadacitinib ein weiterer oraler Januskinase(JAK)-Inhibitor, der zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis (AD) bei Erwachsenen zugelassen wurde. Er hemmt selektiv die Januskinase 1 (JAK1). Es wird angenommen, dass die Hemmung von JAK1 mehrere an der Pathophysiologie der AD beteiligte Zytokine (IL-4, IL-13, IL-22, IL-31) moduliert und darauf die antiientzündlichen und antipruriginösen Eigenschaften von Abrocitinib beruhen (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 8]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abrocitinib^a

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, für die eine systemische Therapie infrage kommt ^c	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)

a. Abrocitinib kann allein oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei atopischer Dermatitis angewendet werden.

b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

c. Gemäß Zulassung sind jene Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für die Bestimmung der ZVT werden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, betrachtet, da der Wirkstoff Abrocitinib als kontinuierliche Therapie angewendet werden soll und folglich nur bei Patientinnen und Patienten infrage kommt, für die eine dauerhafte/kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist.

TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide

Die europäische Konsensus-Leitlinie für die AD (2;3) nennt für die systemische medikamentöse Therapie orale Glukokortikoide, Ciclosporin A, Dupilumab, Methotrexat, Azathioprin und Alitretinoin, weist aber darauf hin, dass eine Zulassung zur Behandlung der AD nur für die ersten drei vorliegt. Die Leitlinie ist hinsichtlich des Stellenwerts der für die AD zugelassenen JAK-Inhibitoren noch nicht aktualisiert. Von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) liegt ein Update speziell zur Anwendung von Dupilumab bei der AD vor (4).

Die Leitlinie (S2k) Neurodermitis der AWMF aus dem Jahr 2015 ist nicht mehr gültig und wird aktuell überarbeitet. In einem Update der AWMF-Leitlinie zur systemischen Therapie der AD aus dem Jahr 2021 wird in erster Linie Ciclosporin A oder Dupilumab empfohlen, wenn eine topische Therapie nicht ausreicht (5). Ciclosporin A soll vor allem wegen der Verträglichkeit nur kurz- bis mittelfristig eingesetzt werden. Zum kurzfristigen Einsatz werden als Option auch orale Glukokortikoide genannt, von einer längerfristigen

Gabe wird jedoch explizit abgeraten. Eine systemische Therapie gilt nach diesem Update als indiziert, wenn eine schwere Erkrankung plus relevante Beschwerden vorliegen und andere Therapien (v. a. topische Glukokortikoide [TCS]) versagt haben ((5), Tabelle 2).

Andere Leitlinien und Konsensus-Statements empfehlen zur systemischen Therapie bei schwerer AD ebenfalls in der Regel Dupilumab, das für längere Anwendungen vor Ciclosporin A und oralen Glukokortikoiden bevorzugt empfohlen wird (6-8).

Ein systematisches Review zur systemischen Therapie bei AD kommt zu dem Schluss, dass die robusteste Datenbasis zur Sicherheit und Wirksamkeit aktuell für Dupilumab vorliegt, zumindest für die längerfristige Anwendung; es ist allerdings durch den pharmazeutischen Unternehmer finanziert (9).

Die ebenfalls bei schwerer AD zugelassenen JAK-Inhibitoren Baricitinib und Upadacitinib sind in den Leitlinien bisher noch nicht in den Therapiealgorithmen berücksichtigt.

Bewertung der AkdÄ

Die vom G-BA getroffene Festlegung von Dupilumab als ZVT ist für die Fragestellung adäquat.

Eingereichte Studie

Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wird zur Nutzenbewertung die Studie JADE DARE (10) eingereicht: [IQWiG Dossierbewertung, S. 8–19]

- doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
- vier Wochen Screening, 26 Wochen Therapie, vier Wochen Nachbeobachtung
- 143 Studienzentren weltweit
- Abrocitinib-Arm: 362 Patienten, 200 mg/Tag fix dosiert
- Dupilumab-Arm: 365 Patienten, 600 mg s.c. an Tag 1, dann 300 mg alle zwei Wochen

Studiendauer

- 26 Wochen

Einschlusskriterien

- chronische AD ≥ 6 Monate
- betroffene Körperoberfläche ≥ 10 %, IGA (Investigator's Global Assessment ≥ 3 , EASI (Eczema Area and Severity Index) ≥ 16 , Peak Pruritus NRS (Numerical Rating Scale) ≥ 4
- unzureichendes Ansprechen auf topische Therapien ≥ 4 Wochen in Folge oder systemische AD-Therapie im Jahr vor der Studie

Hintergrundtherapie

Emollienzien einmal täglich, an Stellen mit aktiven Läsionen mittelstark topische TCS, an kritischen Hautarealen schwache TCS oder topische Calcineurininhibitoren (TCI). Bei kontrollierten Hautarealen (passageres) Absetzen erlaubt.

Erlaubte Begleitbehandlung

Stark wirksame TCS als Rescue für maximal zwei Wochen, systemische Glukokortikoide für maximal zehn Tage (oder bei Notwendigkeit andere systemische Therapien); Antihistaminika.

Ko-primärer Endpunkt

- Verbesserung des Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte zu Woche 2, EASI 90 zu Woche 4

Bewertung der AkdÄ

Aspekte, die die Belastbarkeit und/oder Übertragbarkeit der Studienergebnisse mindern:

- keine Dosisanpassung für Abrocitinib wie entsprechend der Zulassung (1) vorgesehen
- entgegen den Empfehlungen in der Produktinformation auch für Patienten ab 65 Jahre (deren Anteil mit < 5 % aller Patienten allerdings gering war) Gabe von 200 mg/Tag
- fehlendes Ansprechen auf topische Therapien vor Einschluss unzureichend und/oder nicht klar definiert
- als Hintergrundtherapie (außer zum Rescue) „nur“ mittelstarke TCS eingesetzt
- 52 % der Patienten wurden wegen unzureichender Effektivität der TCS eingeschlossen; bei 72 % dieser Patienten (137 von 188) bzw. 39 % aller Patienten ist die Wirkstärke der zuvor nicht ausreichend effektiven TCS unbekannt. Ob die TCS-Therapie bei diesen Patienten „ausgereizt“ war, bleibt somit unklar.
- 48 % der Patienten wurden wegen systemischer Vortherapie eingeschlossen. Unklar ist aber, ob diese systemische Vortherapie erfolgreich oder nicht erfolgreich war.

Eine PUVA-Therapie (Psoralen plus UV-A) (ca. 1 %), eine Fototherapie (ca. 2,5 %) oder eine UV-Lichttherapie (ca. 6,5 %) erhielten nur eine Minderheit der Patienten.

Zudem ist aus Sicht der AkdÄ eine Studiendauer von 26 Wochen für eine in der Regel langjährige Therapie unzureichend. Das IQWiG akzeptiert Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen. Aus klinischer Sicht ist aber eine Studiendauer von mindestens einem Jahr zu fordern.

Endpunkte

Nutzen

[IQWiG Dossierbewertung, S. 20–34]

Mortalität

- 2 vs. 0 Todesfälle (woran die beiden Patienten in der Dupilumab-Gruppe verstorben sind, wird nicht angegeben)

Morbidität

- EASI 100-Responder:
21,8 % vs. 13,7 %; relatives Risiko (RR) 1,59 (95 % Konfidenz-intervall [CI] 1,13–2,25); p = 0,009
- EASI 90-Responder:
52,5 % vs. 47,1 %; RR 1,11 (95 % CI 0,96–1,29); p = 0,1472
- EASI 75-Responder:
70,2 % vs. 71,5 %; RR 0,98 (95 % CI 0,89–1,08); p = 0,6980
- POEM 0–2-Responder:
29,6 % vs. 19,0 %; RR 1,56 (95 % CI 1,19–2,03); p = 0,001
- POEM ≥ 5-Responder:
76,1 % vs. 79,6 %; RR 0,96 (95 % CI 0,88–1,03); p = 0,2519
- SCORAD ≥ 90-Responder:
22,1 % vs. 14,3 %; RR 1,55 (95 % CI 1,13–2,13); p = 0,0067
- SCORAD ≥ 75-Responder:
42,0 % vs. 36,4 %; RR 1,15 (95 % CI 0,96–1,38); p = 0,1282

Bewertung der AkdÄ

Alle vom IQWiG zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind klinisch relevant, die zur Erhebung verwendeten Instrumente etabliert.

Keine signifikante Verbesserung unter Abrocitinib vs. Dupilumab bez. Juckreiz, Schlafstörungen, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Schmerz (Skin Pain NRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).

Der Verzicht auf Einbezug der Verbesserungen um 75 % und 90 % im EASI sowie SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) sind nicht nachzuvollziehen, zumal sie durchaus zusätzliche Informationen erlauben.

Schaden

Spezifische UE, seltener unter Abrocitinib vs. Dupilumab

- Konjunktivitis (preferred term [PT]):
2,2 % vs. 9,6 %; RR 0,23 (95 % CI 0,11–0,49); p = 0,0001

Spezifische UE, häufiger unter Abrocitinib vs. Dupilumab

- Follikulitis (PT):
3,3 % vs. 0,8 %; RR 4,03 (95 % CI 1,15–14,17); p = 0,0296
- Akne (PT):
12,7 % vs. 2,7 %; RR 4,64 (95 % CI 2,38–9,05); p < 0,0001
- Kopfschmerz (PT):
13,0 % vs. 6,6 %; RR 1,97 (95 % CI 1,23–3,16); p = 0,0045
- Übelkeit (PT):
19,3 % vs. 2,2 %; RR 8,82 (95 % CI 4,31–18,07); p < 0,0001

Bewertung der AkdÄ

Keine signifikanten Unterschiede zwischen Abrocitinib und Dupilumab traten hinsichtlich unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE, schwerer UE, Abbruch wegen UE sowie hinsichtlich Infektionen und schwerwiegender Infektionen auf.

Für den Endpunkt Konjunktivitis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abrocitinib gegenüber Dupilumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Abrocitinib gegenüber Dupilumab.

Für die Endpunkte Akne, Kopfschmerz und Übelkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abrocitinib gegenüber Dupilumab. Daraus ergibt sich jeweils ein höherer Schaden von Abrocitinib gegenüber Dupilumab.

Subgruppenanalysen

Der pU führt Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen durch:

- Alter in Jahren (Kategorie 1: < 40 vs. ≥ 40; Kategorie 2: < 65 vs. ≥ 65)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (europäisch vs. schwarz vs. afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)
- Region (USA/Kanada/Australien vs. Europa vs. Asien)
- Gewicht in kg (< 70 vs. 70–100 vs. > 100 kg)
- Krankheitsdauer in Jahren (< 26 vs. ≥ 26)
- Krankheitsschwere zu Baseline (IGA = 3 vs. IGA = 4)
- EASI-Score zu Baseline (16–25 vs. > 25)
- Betroffene BSA (Body Surface Area) zu Baseline (10–30 % vs. > 30–50 % vs. > 50 %)

- Vorbehandlung mit Ciclosporin A (ja vs. nein)
- Vorbehandlung mit AD-Medikation (topische Mittel vs. systemische)

Das IQWiG betrachtet das Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre), das Geschlecht und die Krankheitsschwere (IGA = 3 vs. IGA = 4) als relevant.

Für die Endpunkte mit positiven Ergebnissen i. S. eines Zusatznutzens (EASI 100, SCORAD 90 und POEM 0–2) sind die Interaktionstests sämtlich negativ.

Für einige andere Endpunkte finden sich für einzelne Merkmale positive Interaktionstests; belastbare Schlüsse lassen diese jedoch nicht zu.

Anmerkungen zur Sicherheit von JAK-Inhibitoren

Von der FDA (U.S. Food and Drug Administration) werden venöse Thromboembolien inklusive Lungenembolien, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und Krebserkrankungen als Klasseneffekt der JAK-Inhibitoren eingeschätzt. In der Sicherheitsstudie ORAL Surveillance (11) wurde für Tofacitinib zumindest bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und kardiovaskulären Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, venöse Thromboembolien und Todesfälle festgestellt. Abrocitinib und Upadacitinib werden in den USA deshalb nur als Reservemittel bei therapieresistenter atopischer Dermatitis gesehen und für Abrocitinib werden vorrangig Tagesdosen von 100 mg empfohlen (12;13).

Auch in Europa hat im Februar 2022 eine Sicherheitsüberprüfung aller zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen zugelassenen JAK-Inhibitoren durch den europäischen Pharmakovigilanzausschuss der EMA (PRAC) begonnen (14;15).

Zusätzliche Anmerkungen zur Sicherheit von Abrocitinib

Aus anderen Abrocitinib-Studien (siehe auch (1)) bestehen Hinweise für eine Häufung von Herpes-Infektionen. In der Tabelle 14.3.1.6.4 im Dossier pU Modul 4A, Anhang 4G finden sich auch in der Studie JADE DARE Hinweise für eine zumindest numerische Häufung. Ebenfalls gibt es Meldungen über Thrombozytopenien und Leukopenien (im Dossier pU Modul 4A, Tabelle 4-97 finden sich leider nur Daten zum Therapieabbruch wegen Zytopenien). Wegen passagerer Thrombozytopenien in den ersten Wochen ist in den USA eine Komedikation mit Aggregationshemmern in den ersten drei Monaten kontraindiziert (12). [Dossier pU Modul 4A, Anhang 4-G S. 1 von 265, Tab. 14.3.1.6.4; Dossier pU Modul 4A, S. 178, Tab. 4-97]

In der Studie JADE DARE sind zwei Todesfälle aufgetreten. Dokumentationen zu diesen sind in dem Dossier des pU (inkl. Dossier pU Modul 4A) nicht angeführt. Wichtig zu erfahren wären die Todesursachen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht sowohl positive als auch negative Effekte für Abrocitinib im Vergleich zu Dupilumab. Für die Endpunkte Remission und patientenberichtete Symptomatik zeigt sich für das IQWiG jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Subgruppenanalysen zum Endpunkt Remission liegen nicht vor. Weiterhin liegt für das IQWiG

ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß beim UE Konjunktivitis vor. Demgegenüber stehen jeweils Hinweise auf einen höheren Schaden jeweils mit beträchtlichem Ausmaß bei den UE Erkrankungen des Nervensystems, Übelkeit und Akne. [IQWiG Dossierbewertung, S. 34–39].

Zusammenfassend sieht das IQWiG für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber der ZVT Dupilumab.

Bewertung der AkdÄ

In der Gesamtschau sieht die AkdÄ entsprechend den vom pU vorgelegten Daten aus der Studie JADE DARE das Ausmaß des Zusatznutzens von Abrocitinib im Vergleich zur ZVT Dupilumab nur als gering an. Die Bewertung ergibt sich auch aus einer begrenzten Verbesserung der Symptome der AD durch Abrocitinib (u. a. keine Verbesserung von Juckreiz, Schmerz, Schlafstörungen, patientenberichteter Symptomatik, Gesundheitszustand im Vergleich zur ZVT), der die beschriebenen Sicherheitsrisiken der Klasse der JAK-Inhibitoren (s. o.) gegenüberstehen. Die begrenzte Verbesserung der Symptomatik unterstreichen auch die mittleren Veränderungen des EASI, SCORAD und POEM im Verlauf der Studie (Dossier pU Modul 4A, Abbildungen 4-3, 4-4 und 4-6). Auch die Rate der Patienten, für die eine Rescue-Therapie nötig war, unterschied sich in den beiden Armen praktisch nicht (Rescue-Therapie insgesamt: Abrocitinib-Arm 4,1 %, Dupilumab-Arm 3,8 %, somit kein Vorteil für Abrocitinib) Dossier pU Modul 4A, Tabelle 4-16). [Dossier pU Modul 4A, S. 91, Abb. 4-3, S. 98, Abb. 4-4, S. 111, Abb. 4-6; Dossier pU Modul 4A, S. 77, Tab.4-16]

Der G-BA hat in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den JAK-Inhibitor Upadacitinib in der Indikation AD Upadacitinib vs. der ZVT Dupilumab einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (16). Im indirekten Vergleich erscheinen die Ergebnisse für Upadacitinib gegenüber Dupilumab günstiger als für Abrocitinib. Auch das spricht für einen nur geringen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber der ZVT Dupilumab.

Fazit

Die AkdÄ sieht für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie infrage kommt, einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Abrocitinib gegenüber der ZVT Dupilumab. Dies entspricht auch der Einschätzung des pU.

Wegen der noch ausstehenden Ergebnisse der von den Zulassungsbehörden angeordneten Sicherheitsüberprüfung der Klasse der JAK-Inhibitoren empfiehlt die AkdÄ eine erneute Bewertung des Zusatznutzens nach spätestens zwei Jahren.

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Cibinqo® – Abrocitinib: EPAR (Product information): https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 9. Mai 2022). 17. Dezember 2021.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al.: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 657-682.
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al.: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850-878.
4. Agache I, Akdis CA, Akdis M et al.: EAACI Biologicals Guidelines - dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy* 2021; 76: 988-1009.
5. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al.: Update "Systemic treatment of atopic dermatitis" of the S2k-guideline on atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19: 151-168.
6. Chan TC, Wu NL, Wong LS et al.: Taiwanese Dermatological Association consensus for the management of atopic dermatitis: A 2020 update. *J Formos Med Assoc* 2021; 120: 429-442.
7. Smith S, Baker C, Gebauer K et al.: Atopic dermatitis in adults: An Australian management consensus. *Australas J Dermatol* 2020; 61: 23-32.
8. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyrom R et al.: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2021; 39: 145-155.
9. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S et al.: Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2021; 76: 1053-1076.
10. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004013-13. Letzter Zugriff: 9. Mai 2022.
11. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR et al.: Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2022; 386: 316-326.
12. Food and drug administration (FDA): Highlights of prescribing information - Cibinqo™ (Abrocitinib): https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213871s000lbl.pdf (letzter Zugriff: 9. Mai 2022). Stand: Januar 2022.
13. Food and drug administration (FDA): Center for drug evaluation and research; application number: 213871Orig1s000; Multi-Discipline Review; Abrocitinib (Cibinqo®): https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213871Orig1s000MultidisciplineR.pdf (letzter Zugriff: 9. Mai 2022). Stand: 13. Januar 2022.
14. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Januskinase-Inhibitoren: Behandlung von Entzündungskrankheiten: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/januskinase.html (letzter Zugriff: 9. Mai 2022). 14. Februar 2022.
15. European Medicines Agency (EMA): PRAC List of questions - To be addressed by the marketing authorisation holder(s) for Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq and Jyseleca: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-prac-list-questions_en.pdf (letzter Zugriff: 9. Mai 2022). EMA/PRAC/68283/2022. Amsterdam, 10. Februar 2022.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5283/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 9. Mai 2022). Berlin, 17. Februar 2022.