Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofacitinib (XELJANZ®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Modul 4 A

Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.08.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **10**
Abkürzungsverzeichnis **11**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 16
4.2 Methodik 31
4.2.1 Fragestellung 31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 33
4.2.3 Informationsbeschaffung 36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 41
4.2.5.3 Meta-Analysen 86
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 87
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 88
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 90
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 92
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 92
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 94
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 97
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 99
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 112
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 113
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 119
4.3.1.3.1.1 Morbidität - Krankheitsaktivität – RCT 120
4.3.1.3.1.2 Morbidität - Rheumatologische Endpunkte – RCT 170
4.3.1.3.1.3 Morbidität - Dermatologische Endpunkte – RCT 191
4.3.1.3.1.4 Morbidität - Funktionsstatus – RCT 204
4.3.1.3.1.5 Morbidität - Gesundheitszustand - RCT 213
4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 217

4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit– RCT ... 222
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 231
4.3.1.3.2.1 Morbidität – Krankheitsaktivität ... 237
4.3.1.3.2.2 Morbitität – Rheumatologische Endpunkte ... 243
4.3.1.3.2.3 Morbidität – Dermatologische Endpunkte ... 246
4.3.1.3.2.4 Morbidität - Funktionsstatus ... 246
4.3.1.3.2.5 Morbidität - Gesundheitszustand ... 247
4.3.1.3.2.6 Verträglichkeit ... 247
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 264
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 278
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 278
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 278
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 284
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 284
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 284
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 287
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 287
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 287
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 288
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 288
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 288
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 290
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 290
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 290
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 291
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 291
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 291
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 292
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 292
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 292
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 292
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 293
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 306
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 307
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 307
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 307
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 307
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 307
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 309
4.7 Referenzliste ... 309

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 319
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... 324
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 326
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 332
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 338
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 354
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen 366

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung 18

Tabelle 4-2: Übersicht über den Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab auf Endpunktebene 20

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung 35

Tabelle 4-4: Patientenrelevante und ergänzend dargestellte Endpunkte für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V 42

Tabelle 4-5: Berechnung des CPDAI (33) 60

Tabelle 4-6: Zusammensetzung der im vorliegenden Dossier berichteten Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität 64

Tabelle 4-7 Bestimmung der Körperoberfläche (BSA) anhand des Handabdrucks 73

Tabelle 4-8 Domänen und Summenskalen des SF-36 84

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OPAL BROADEN, [safety-analysis-set]) 104

Tabelle 4-16: Alter und Geschlechterverteilung der PsA in Deutschland 111

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte aus der Studie OPAL BROADEN in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-19: Operationalisierung von DAS28-3 (CRP) 121

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DAS28-3 (CRP) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit DAS28-3 (CRP) ≤3,2 (LDA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung des DAS28-3 (CRP) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124
Tabelle 4-23: Operationalisierung von ACR70 ... 127
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit ACR70-Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 129
Tabelle 4-26: Operationalisierung von PsARC ... 132
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PsARC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 133
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem PsARC-Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 134
Tabelle 4-29: Operationalisierung von PsAJAI ... 136
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PsAJAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 137
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem PsAJAI≥5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 138
Tabelle 4-32: Ergebnisse für mittlerer PsAJAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 141
Tabelle 4-33: Operationalisierung von DAREA/DAPSA ... 143
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DAREA/DAPSA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 144
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit DAREA/DAPSA≤3,3 (Remission) und DAREA/DAPSA ≤15 (MDA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 145
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Veränderung des DAREA/DAPSA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 147
Tabelle 4-37: Operationalisierung von CPDAI ... 150
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CPDAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 152
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit CPDAI <2 (Remission) und CPDAI <4 (LDA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 153
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Veränderung des CPDAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 156
Tabelle 4-41: Operationalisierung von MDA ... 158
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MDA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 159
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit MDA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 160
Tabelle 4-44: Operationalisierung von PASDAS ... 162

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASDAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 164
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit PASDAS <2,4 (Remission) und PASDAS <3,2 (LDA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 165
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung des PASDAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 167
Tabelle 4-48: Operationalisierung von TJC68 ... 170
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TJC68 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 171
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung der TJC68 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 172
Tabelle 4-51: Operationalisierung von SJC66 ... 174
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SJC66 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 174
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Veränderung der SJC66 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 176
Tabelle 4-54: Operationalisierung von PAAP ... 178
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PAAP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 178
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Veränderung der PAAP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 180
Tabelle 4-57: Operationalisierung von PtGA-Arthritis ... 182
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PtGA-Arthritis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 182
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Veränderung der PtGA-Arthritis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 184
Tabelle 4-60: Operationalisierung von PGJS ... 186
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGJS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 186
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Veränderung der PGJS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 188
Tabelle 4-63: Operationalisierung von PASI ... 192
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 193
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit PASI75 (Ansprechen) und PASI100 (Remission) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 194
Tabelle 4-66: Operationalisierung von NAPSI ... 196
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 197

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit NAPSI75 (Ansprechen) und NAPSI100 (Remission) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Tabelle 4-69: Operationalisierung von ISI 200
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ISI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem ISI ≥4 des ISI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Veränderung des ISI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203
Tabelle 4-73: Operationalisierung von HAQ-DI 205
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAQ-DI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥0,22 Punkte und ≥0,35 Punkte des HAQ-DI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 207
Tabelle 4-76: Operationalisierung von FACIT-F 209
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-F in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Verbesserung des FACIT F um ≥4 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Veränderung des FACIT-F aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Tabelle 4-80: Operationalisierung von EQ-5D VAS 214
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Veränderung des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216
Tabelle 4-83: Operationalisierung von SF-36 218
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS und MCS) ≥5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Tabelle 4-86: Operationalisierung der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse 222
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt PsAJAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt CPDAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt PASDAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SJC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 245
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 248
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253
Tabelle 4-98:: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254
Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Nasopharyngitis (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Pharyngitis (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256
Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257
Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen und parasitäre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259
Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260
Tabelle 4-104: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279
Tabelle 4-105: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 280
Tabelle 4-106: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 283
Tabelle 4-107: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 283
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 284
Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 285
Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 285

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 286
Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 286
Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 288
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 289
Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 289
Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 291
Tabelle 4-117: Übersicht über den Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab auf Endpunktebene 299
Tabelle 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 306
Tabelle 4-119: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib 320
Tabelle 4-120: Bibliografische Literaturrecherche in Medline nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib 321
Tabelle 4-121: Bibliografische Literaturrecherche in Embase nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib 322
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OPAL BROADEN 338
Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OPAL BROADEN 355

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 282

Abbildung 3: Flussdiagramm für die Studie OPAL BROADEN 353

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
adj.	Adjustiert
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute neutrophile count
ANCOVA	Analysis of covariance
ARD	Absolute Risikodifferenz
AS	Ankylosierende Spondylitis (ankylosing spondylitis)
ASAS	Assessment of ankylosing spondylitis
ASQOL	Ankylosing spondylitis quality of life
AST	Aspartataminotransferase
BASDAI	Bath ankylosing spondylitis disease activity index
bDMARD	Biologisches DMARD
BID	Zweimal täglich (lat. bis in die)
BMI	Body mass index
BSA	Body surface area
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPDAI	Composite psoriatic disease activity index
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Konventionelles synthetisches DMARD
CSR	Clinical study report
DAPSA	Disease activity in psoriatic arthritis
DAREA	Disease activity index for reactive arthritis
DAS	Disease activity score
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology life quality index
DMARD	Krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease modifying antirheumatic drugs)
DSS	Dactylitis severity score
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm

EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	European quality of life questionnaire
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT	Functional assessment of chronic illness therapy
FACIT-F	Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale
FAS	Full-analysis-set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLMM	Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte
HAQ-DI	Health assessment questionnaire disability index
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISI	Itch severity index
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive voice response system
JNT	Joint count measure
KI	Konfidenzintervall
LDA	Low disease activity, niedrige Krankheitsaktivität
LEI	Leeds enthesitis index
LOCF	Last observation carried forward
MACE	Major adverse cardiovascular events
MCID	Minimal clinical important difference
MCS	Mental component summary
MDA	Minimale Krankheitsaktivität (Minimal disease activity)
MedDRA	Medical dictionary for drug regulatory activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimal important differences
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte
MTC	Mixed treatment comparison

mTTS	Modified total sharp-score
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NA	Nicht zutreffend
n. b.	Nicht berichtet
NAPSI	Nail psoriasis severity index
NRI	Non-responder imputation
NRS	Numeric rating scale
NSAID	Nichtsteroidaler antiinflammatorischer Wirkstoff
OR	Odds ratio
PAAP	Patient’s assessment of arthritis pain
PASDAS	Psoriatic arthritis disease activity score
PASI	Psoriasis area and severity index
PCS	Physischer Summenscore
PhysGA	Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (physician’s global assessment)
PGJS	Patient’s global joint and skin assessment
PPS	Per protocol analysis set
PsA	Psoriasis-Arthritis
PsAJAI	Psoriasis arthritis joint activity index
PsARC	Psoriatic arthritis response criteria
PT	Preferred term
PtGA	Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (patient’s global assessment)
Q2W	Alle zwei Wochen
RR	Relatives Risiko
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
SAP	Statistischer Analyseplan
SC	Subkutan
SD	Standardabweichung
SF-36	Short form 36
SGB	Sozialgesetzbuch

SJC	Anzahl geschwollener Gelenke (swollen joint count)
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfragen (standardised MedDRA queries)
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
STE	Surrogate threshold effects
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TJC	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (tender joint count)
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent reporting of evaluations with non-randomized design
tsDMARD	Zielgerichtete synthetische (targeted synthetic) DMARD
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Beurteilung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Anwendungsgebiet A).

Patientenpopulation

Das hier beschriebene Anwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Hierbei sind zwei Teilpopulationen zu unterscheiden:

- Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit nicht-biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben **- Teilpopulation a)**
- Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben **- Teilpopulation b)**

Intervention

Die Intervention besteht aus der Gabe von 5 mg Tofacitinib zweimal täglich (BID) in Kombination mit einem MTX[1].

Vergleichstherapie

Als zVT kommen für beide Patientengruppen die bDMARD Adalimumab, Etanercept, Golimumab oder Infliximab in Betracht.

Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens sollen Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse herangezogen werden.

[1] In einem zweiten Schritt wurde anhand des Volltextes oder anhand verfügbarer Berichte geprüft, ob mindestens 80% der Patienten als konventionelles synthetisches DMARD (csDMARD) MTX erhielten oder ob für die Patienten, die als csDMARD MTX erhielten, separate Ergebnisse berichtet werden. Andernfalls wurde die Studie ausgeschlossen.

Mortalität

Morbidität

- Endpunkte zur Beschreibung der Krankheitsaktivität
- Endpunkte zur Beschreibung der rheumatologischen Symptomatik
- Endpunkte zur Beschreibung der dermatologischen Symptomatik
- Endpunkte zur Beschreibung des Funktionsstatus
- Endpunkte zur Beschreibung des Gesundheitszustands

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Häufige unerwünschte Ereignisse (nach Systemorganklasse [SOC], preferred term [PT] und Schweregrad)

Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studie (RCT).

Datenquellen

Zur Nutzenbewertung wurden Studien herangezogen, zu denen Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregistereintrag oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Sekundärpublikationen, die keine neuen Daten (über die ohnehin in den Studienberichten/Originalpublikationen dargestellten) enthalten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die nachfolgende Tabelle 4-1 fasst die Ein-/Ausschlusskriterien zusammen, die bei der Identifizierung von für die vorliegende Nutzenbewertung geeigneten Studien zum Einsatz gekommen sind:

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien[1]**	**A**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen DMARD-Therapie aufweisen. Diese Population umfasst die Teilpopulationen a) und b).	1	Kinder und jugendliche Patienten Abweichende Indikation Patienten ohne aktive PsA Patienten mit aktiver PsA, die auf eine Therapie mit DMARD ansprechen	1
Intervention	Tofacitinib in Kombination mit csDMARD[2]; 5 mg BID	2	Abweichende Interventionen/Dosierungen	2
Vergleichstherapie	• bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Infliximab oder Golimumab) • Für indirekte Vergleiche: keine Einschränkungen	3	Abweichende Interventionen bzw. NA	3
Endpunkte	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	4	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien	4
Studientyp	RCT	5	Keine RCT (Tierstudien; Pharmakokinetik-Studien; Pharmakodynamik-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)	5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	6	Abweichende Studiendauern	6

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**[1]	**A**
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	7	• Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen • Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	7

1: Die Nicht-Erfüllung von mindestens einem Einschlusskriterium führt zum Ausschluss, z. B.: nicht E1 → A1

2: In einem zweiten Schritt wurde anhand des Volltextes oder anhand verfügbarer Berichte geprüft, ob mindestens 80% der Patienten als csDMARD MTX erhielten oder ob für die Patienten, die als csDMARD MTX erhielten, separate Ergebnisse berichtet werden. Andernfalls wurde die Studie ausgeschlossen.

bDMARD: Biologisches DMARD; BID: Zweimal täglich; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierende Antirheumatika; MTX: Methotrexat; NA: Nicht zutreffend; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Aus der systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche sowie den Studien des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich für die Teilpopulation a) eine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte kontrollierte Studie, die die Einschlusskriterien der Studienselektion erfüllt: Studie A3921091 (OPAL BROADEN).

Für die Teilpopulation b) wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie OPAL BROADEN erfolgt in Bezug auf methodische Qualität und Designaspekte der Studie sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch anhand der vorgegebenen Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials. Darüber hinaus wird die Studie anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt.

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Tofacitinib herangezogen wurden und für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet wurden, sind patientenrelevant.

Die relevanten Ergebnisse der OPAL BROADEN zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden auf der Basis des full-analysis-set (FAS) berichtet. Diese Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Die Analyse erfolgte entsprechend der randomisierten Gruppe. Die Ergebnisse zu UE werden dagegen für das Safety-Analysis-Set berichtet. Diese Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der

Studienmedikation (Tofacitinib oder Adalimumab) erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation.

Die Sensitivitätsanalysen und Einzelkomponenten der zusammengesetzten Scores zur Krankheitsaktivität werden ergänzend dargestellt, aber nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen und es werden hierfür auch keine Subgruppen betrachtet.

Für alle anderen Auswertungen werden, um eventuelle Effektmodifikationen identifizieren zu können, Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Schweregrad nach psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Übersicht über den Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab auf Endpunktebene

Auswertung	**Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Morbidität		
Krankheitsaktivität		
Krankheitsdomänen-übergreifende Krankheitsaktivität		
CPDAI ≤2 (Remission)	RR: 0,40 [0,13; 1,22]; p=0,1077	Zusatznutzen nicht belegt
CPDAI ≤4 (LDA)	RR: 0,99 [0,61; 1,61]; p=0,9697	
Veränderung des CPDAI	MWD: -0,29 [-1,34; 0,76]; p=0,5910 Subgruppenfaktor Region: Interaktionstest **p=0,0001** Westeuropa: MWD: 0,47 [-2,80; 3,74]; p=0,7797 Russland und Osteuropa: MWD: 0,52 [-0,70; 1,75]; p=0,4026 Rest der Welt: MWD: **-3,92 [-5,57; -2,26]; p<0,0001** Hedges' g: **-1,59 [-2,46; -0,71]; p=0,0010**	
MDA	RR: 0,94 [0,67; 1,33]; p=0,7371	Zusatznutzen nicht belegt

Auswertung	**Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
PASDAS ≤2,4 (Remission)	RR: 0,84 [0,54; 1,29]; p=0,4204	Zusatznutzen nicht belegt
PASDAS ≤3,2 (LDA)	RR: 1,10 [0,82; 1,46]; p=0,5338	
Veränderung des PASDAS	MWD: -0,07 [-0,49; 0,37]; p=0,7685 Subgruppenfaktor Region: Interaktionstest **p=0,0241** Westeuropa: MWD: **1,00 [0,15; 1,85]; p=0,0210** Hedges' g: 0,85 [-0,06; 1,76]; p=0,0664 Russland und Osteuropa: MWD: -0,02 [-0,49; 0,45]; p=0,9209 Rest der Welt: MWD: -1,02 [-2,31; 0,27]; p=0,1226	
Rheumatologische Krankheitsaktivität		
DAS28-3 (CRP) ≤3,2	RR: 0,95 [0,79; 1,14]; p=0,5887	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des DAS28-3 (CRP)	MWD: -0,05 [-0,37; 0,26]; p=0,7410	
ACR70	RR: 0,80 [0,51; 1,26]; p=0,3316	Zusatznutzen nicht belegt
PsARC	RR: 0,99 [0,81; 1,21]; p=0,9259	Zusatznutzen nicht belegt
PsAJAI ≥5	RR: 1,11 [0,94; 1,31]; p=0,2051 Subgruppenfaktor Alter: Interaktionstest **p=0,0299** Alter <60 Jahre: RR: 1,03 [0,87; 1,22]; p=0,7468 Alter ≥60 Jahre: RR: **2,28 [1,08; 4,82]; p=0,0310**	Nicht-schwerwiegendes Symptom Zusatznutzen nicht belegt
Mittlerer PsAJAI	MWD: 0,02 [-0,65; 0,69]; p=0,9504	
DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission)	RR: **0,44 [0,23; 0,84]; p=0,0131**	Nicht schwerwiegendes Symptom

Auswertung	**Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
DAREA/DAPSA ≤15 (MDA)	RR: 0,93 [0,73; 1,17]; p=0,5288	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des DAREA/DAPSA	MWD: **-7,15 [-12,30; -1,99]; p=0,0066** Hedges' g: -0,40 [-0,69; -0,11]; p=0,0079	
Rheumatologische Endpunkte		
Veränderung der TJC68	MWD: **-3,36 [-6,45; -0,27]; p=0,0331**	Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Veränderung der SJC66	MWD: **-3,41 [-5,64; -1,18]; p=0,0027**	Baseline PASDAS ≥5,4: Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
	Subgruppenfaktor Baseline PASDAS: Interaktionstest **p=0,0044** Baseline PASDAS <5,4: MWD: 0,43 [-1,58; 2,45]; p=0,6739 Baseline PASDAS ≥5,4: MWD: **4,66 [-7,53; -1,79]; p=0,0015**	
Veränderung der PAAP	MWD: -6,16 [-14,01; 1,69]; p=0,1241	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der PtGA-Arthritis	MWD: -3,92 [-11,65; 3,81]; p=0,3198	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der PGJS/PtGA-PsA	MWD: -4,32 [-12,42; 3,77]; p=0,2950	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der PGJS-Psoriasis	MWD: -0,94 [-9,48; 7,61]; p=0,8300	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der PGJS-Arthritis	MWD: -7,17 [-15,05; 0,71]; p=0,0743	Zusatznutzen nicht belegt
Dermatologische Endpunkte		
PASI75	RR: 1,06 [0,77; 1,46]; p=0,7199	Zusatznutzen nicht belegt
PASI100	RR: 1,37 [0,84; 2,24]; p=0,2130	Zusatznutzen nicht belegt
NAPSI75	RR: 0,95 [0,69; 1,30]; p=0,7369	Zusatznutzen nicht belegt
NAPSI100	RR: 0,90 [0,65; 1,26]; p=0,5383	Zusatznutzen nicht belegt

Auswertung	**Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
ISI ≥4 (Responderanalyse)	RR: 1,15 [0,72; 1,83]; p=0,5558	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des ISI	MWD: -0,46 [-1,26; 0,34]; p=0,2615	
Funktionsstatus		
HAQ-DI; Verbesserung ≥0,22	RR: **1,26 [1,002; 1,59]; p=0,0476**	Schwerwiegendes Symptom Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
HAQ-DI; Verbesserung ≥0,35	RR: 1,29 [0,98; 1,68]; p=0,0674	
FACIT-F; Verbesserung ≥4	RR: 1,10 [0,86; 1,41]; p=0,4538	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des FACIT-F	MWD: 1,51 [-1,29; 4,32]; p=0,2909	
Gesundheitszustand		
Veränderung des EQ-5D VAS	MWD: 6,03 [-0,41; 12,47]; p=0,0665	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 (Körperlicher Komponentenscore); Verbesserung ≥5	RR: 1,05 [0,80; 1,37]; p=0,7323	Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 (Psychischer Komponentenscore); Verbesserung ≥5	RR: 1,12 [0,80; 1,57]; p=0,5178	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse		
Mortalität	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR: 0,93 [0,77; 1,11]; p=0,3999 Subgruppenfaktor Baseline PASDAS: Interaktionstest **p=0,0135** Baseline PASDAS <5,4: RR: 1,30 [0,94; 1,80]; p=0,1076 Baseline PASDAS ≥5,4: RR: **0,80 [0,64; 0,99]; p=0,0440**	Nicht-schwerwiegende Nebenwirkung Zusatznutzen nicht belegt

Auswertung	**Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Gefäßerkrankungen (SOC)	RR: **0,11 [0,01; 0,85]; p=0,0347**	Nicht-schwerwiegende Nebenwirkung Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR: 0,88 [0,35; 2,20]; p=0,7850	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen	RR: 1,49 [0,43; 5,12]; p=0,5301	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen[1]	RR: 0,94 [0,67; 1,33]; p=0,7371 Subgruppenfaktor Alter: Interaktionstest **p=0,0212** Alter <60 Jahre: RR: 1,14 [0,79; 1,66]; p=0,4833 Alter ≥60 Jahre: RR: **0,40 [0,18; 0,8998]; p=0,0268**	Nicht-schwerwiegende Nebenwirkung Alter ≥60 Jahre: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Schwere Infektionen	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Herpes Zoster	RR: 4,95 [0,24; 101,97]; p=0,2998	Zusatznutzen nicht belegt
Tuberkulose	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)	RR: 6,94 [0,36; 132,65]; p=0,1984	Zusatznutzen nicht belegt
Nicht-Melanom-Hautkrebs	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
MACE	RR: 0,20 [0,01; 4,08]; p=0,2942	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Perforation	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Erhöhte Leberwerte	RR: 0,33 [0,09; 1,19]; p=0,0895	Zusatznutzen nicht belegt
Erhöhte Kreatininwerte im Blut	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt

Auswertung	**Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Neutropenie	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Lymphopenie	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Anämie	RR: 0,33 [0,04; 3,12]; p=0,3339	Zusatznutzen nicht belegt
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Nur schwere Ereignisse (SMQ)	RR: 0,14 [0,01; 2,71]; p=0,1941	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Perforation (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Hämatopoietische Erythropenie (SMQ)	RR: 0,33 [0,04; 3,12]; p=0,3339	Zusatznutzen nicht belegt
Hämatopoietische Leukopenie (SMQ)	RR: 1,98 [0,18; 21,52]; p=0,5742	Zusatznutzen nicht belegt
Malignitäten (SMQ)	RR: 6,94 [0,36; 132,65]; p=0,1984	Zusatznutzen nicht belegt
Maligne Tumoren der Haut (SMQ)	RR: 2,97 [0,12; 72,15]; p=0,5032	Zusatznutzen nicht belegt
Tumoren der Haut nicht-spezifizierter Malignität (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Maligne Lymphome (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt

Quelle: Weitere Analysen für die Studie OPAL BROADEN.

1: Entspricht der SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

ACR: American College of Rheumatology response criteria; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: Disease activity in psoriatic arthritis; DAREA: Disease activity index for reactive arthritis; DAS: Disease activity score; EQ-5D: EuroQoL 5-Dimensionen; FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; ISI: Itch severity index; KI: Konfidenzintervall; LDA: Low disease activity; MACE: Major adverse cardiovascular events; MDA: Minimal disease activity; MedDRA: Medical dictionary for drug regulatory activities; MWD: Mittelwertdifferenz; NAPSI: Nail psoriasis severity index; n. b.: Nicht berichtet; PAAP: Patient's assessment of arthritis pain; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PASI: Psoriasis area and severity index; PGJS: Patient's global joint and skin assessment; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsAJAI: Psoriasis arthritis joint activity index; PsARC: Psoriatic arthritis response criteria; PtGA: Patient's global assessment; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short form 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SMQ: Standardized MedDRA queries; SOC: Systemorganklasse; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; VAS: Visuelle Analogskala

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Krankheitsaktivität

Für die Bestimmung der Krankheitsaktivität der PsA wurden verschiedene kombinierte Scores verwendet, um eine Veränderung in dem vielseitigen Erscheinungsbild der PsA adäquat abbilden und bewerten zu können. Die kombinierten Scores berücksichtigen dabei jeweils verschiedene Komponenten aus den unterschiedlichen Erkrankungsdomänen der PsA (rheumatologische und dermatologische Endpunkte, Funktionsfähigkeit, Lebensqualität, die globale Einschätzung des Arztes und des Patienten, Schmerz und das C-reaktive Protein [CRP] als Entzündungsmarker). Die krankheitsdomänen-übergreifende Krankheitsaktivität wird dabei vorrangig durch Composite psoriatic disease activity index (CPDAI), Minimal disease activity (MDA) und Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) beschrieben, wohingegen Disease activity score (DAS)28-3 (CRP), American College of Rheumatology (ACR70), Psoriatic arthritis response criteria (PsARC), Psoriasis arthritis joint activity index (PsAJAI) und Disease activity index for reactive arthritis (DAREA)/Disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA) die rheumatologische Krankheitsaktivität abbilden.

Krankheitsdomänen-übergreifende Krankheitsaktivität

Bei den drei krankheitsdomänen-übergreifenden Krankheitsaktivitätsscores (CPDAI, MDA und PASDAS) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab. Daher ergibt sich für die krankheitsdomänen-übergreifende Krankheitsaktivität kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Rheumatologische Krankheitsaktivität

Bei vier der fünf kombinierten Scores zur Beschreibung der rheumatologischen Krankheitsaktivität zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab. Für den Score DAREA/DAPSA zeigte sich lediglich für das Erreichen der Remission (≤3,3) ein signifikanter Unterschied zuungusten von Tofacitinib (Relatives Risiko [RR]: 0,44 [0,23; 0,84]; p=0,0131). Für das Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (≤15) lag jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die stetige Analyse des DAREA/DAPSA zeigte wiederum einen signifikanten Vorteil zugunsten von Tofacitinib (Mittelwertdifferenz [MWD]: -7,15 [-12,30; -1,99]; p=0,0066; Hedges' g: -0,40 [-0,69; -0,11]; p=0,0079). Für den Endpunkt DAREA/DAPSA ergibt sich in der gemeinsamen Betrachtung der unterschiedlichen Analysen kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab. Für die rheumatologische Krankheitsaktivität gibt es insgesamt somit keine Hinweise darauf, dass ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab vorliegt.

Rheumatologische Endpunkte

Für die Endpunkte Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (tender joint counts, TJC68) und Anzahl geschwollener Gelenke (swollen joint counts, SJC66) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib (TJC: MWD: -3,36 [-6,45; -0,27];

p=0,0331 und SJC66: MWD: -3,41 [-5,64; -1,18]; p=0,0027). Eine Verringerung der joint counts um ein Gelenk ist durch den Patienten spürbar und kann somit als klinisch relevant betrachtet werden. Für den TJC68 wird daher ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Für die Veränderung der SJC66 wurde eine Effektmodifikation durch den Baseline PASDAS identifiziert. Für Patienten mit Baseline PASDAS ≥5,4 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -4,66 [-7,53; -1,79]; p=0,0015). Für den SJC66 wird daher ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten mit einem Baseline-PASDAS ≥5,4 abgeleitet.

Bei Betrachtung der rheumatologischen Endpunkte Patient's assessment of arthritis pain (PAAP), Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PtGA)-Arthritis und Patient's global joint and skin assessment (PGJS) (PGJS/PtGA-PsA, PGJS-Psoriasis, PGJS-Arthritis) ergaben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab. Insgesamt ergibt sich somit in der Kategorie der rheumatologischen Endpunkte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Dermatologische Endpunkte

Für die dermatologischen Endpunkte (Psoriasis area and severity index [PASI]75, PASI100, Nail psoriasis severity index [NAPSI]75, NAPSI100, Itch severity index (ISI)) ergaben sich weder Vor- noch Nachteile von Tofacitinib gegenüber Adalimumab, weshalb in dieser Kategorie kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib vorliegt.

Funktionsstatus

In der Kategorie Funktionsstatus zeigte sich für die Verbesserung des HAQ-DI um ≥0,22 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib (RR: 1,26 [1,002; 1,59]; p=0,0476) und für die Verbesserung des HAQ-DI um ≥0,35 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Da der HAQ-DI vorrangig die Auswirkungen der Gelenksymptomatik auf den Funktionsstatus misst, wird von einer Übertragbarkeit der MCID von 0,22 Punkten von der rheumatoiden Arthritis auf die PsA ausgegangen und von den Ergebnissen der entsprechenden Responderanalyse ein Zusatznutzen abgeleitet. Der HAQ-DI beschreibt die Fähigkeit des Patienten, grundlegende alltägliche Tätigkeiten zu verrichten, wie z. B. Aufstehen, Anziehen, Körperpflege, Toilettenbenutzung, Fortbewegung oder einfache Tätigkeiten im Haushalt. Sind diese Fähigkeiten wesentlich beeinträchtigt, ist der Patient im Alltag permanent auf fremde Hilfe angewiesen und nicht mehr in der Lage, ein selbstständiges und selbstbestimmtes Leben zu führen. Der HAQ-DI ist daher der Endpunktkategorie schwerwiegende Symptome zuzuordnen. Es ergibt sich daher aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils bei der Verbesserung des HAQ-DI um ≥0,22 Punkte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Für den FACIT-F ergab weder die Responderanalyse noch die stetige Auswertung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, daher ergibt sich für den FACIT-F kein Hinweis auf einen Zusatznutzen. Insgesamt ergibt sich somit in der Kategorie

Funktionsstatus ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Nach Auffassung des G-BA gibt der Funktionsstatus auch die Symptome einer Enthesitis oder Daktylitis wieder.

Gesundheitszustand

Für die Endpunktkategorie Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Euro quality of life questionnaire (EQ-5D) zeigte sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Lebensqualität gemessen anhand des Short form 36 (SF-36) zeigte sich weder im körperlichen noch im psychischen Komponentenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab. Für die Lebensqualität ergibt sich daher kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Verträglichkeit

In keinem der für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme trat ein Todesfall auf.

Für die Verträglichkeit wurde für die Gesamtraten der UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE kein signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab festgestellt.

Für die SOC Gefäßerkrankungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (RR: 0,11 [0,01; 0,85]; p=0,0347). Insbesondere Gefäßerkrankungen wie Bluthochdruck und Phlebitiden erhöhen unbehandelt das kardiovaskuläre Risiko der Patienten. Aufgrund der guten Behandlungsmöglichkeiten wird dieses UE zu den nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen gezählt. Somit ergibt sich für den Endpunkt Gefäßerkrankungen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei den UE von besonderem Interesse zeigten sich für die Gesamtpopulation jeweils keine statistisch signifikanten Effekte zwischen Tofacitinib und Adalimumab. Die Analyse der ausgewählten Standardised MedDRA queries (SMQ) zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab.

Für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen, welche auch zu der SOC Infektionen und parasitären Erkrankungen zählt, zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Alter. Für Patienten ≥60 Jahre ist der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,40 [0,18; 0,8998]; p=0,0268). Daher wird für Patienten ≥60 Jahre ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

In der Gesamtschau der Endpunktkategorie Verträglichkeit ergibt sich unter Berücksichtigung des geringen Zusatznutzens von Tofacitinib in der SOC Gefäßerkrankungen und des geringen Zusatznutzens für ältere Patienten bei den Infektionen und parasitären Erkrankungen ohne

sonstige Nachteile in den anderen Verträglichkeitsendpunkten ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen für die Teilpopulation a)

Die klinisch bedeutsame Verbesserung der Krankheitsaktivität und langfristige Freiheit von Symptomen ist in dem chronischen Krankheitsbild der PsA oberstes Ziel der Therapie.

In der Teilpopulation a) zeigten sich in den Endpunkten TJC68 und SJC66 Vorteile bei der Verbesserung der Gelenksymptomatik. Für die anderen rheumatologischen und dermatologischen Endpunkte sowie für den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder auf einen geringeren Nutzen festgestellt werden. Die beobachteten Vorteile bestätigen sich bei der Betrachtung des Funktionsniveaus, gemessen mittels HAQ-DI.

Bei Betrachtung der Verträglichkeit zeigten sich in keinem Verträglichkeitsendpunkt Hinweise auf einen Schaden von Tofacitinib gegenüber Adalimumab; im Gegenteil, für die SOC Gefäßerkrankungen liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor. Des Weiteren liegt für ältere Patienten ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei den Infektionen und parasitären Erkrankungen vor. Dies führt in der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Verträglichkeit zu einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tofactinib gegenüber Adalimumab.

In der Gesamtschau ergibt sich somit für die Teilpopulation a) durch die beobachteten Vorteile bei den Endpunkten Krankheitsaktivität und Funktionsstatus, bei leicht verbesserter Verträglichkeit, ein ***Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*** von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Gesamtfazit des Zusatznutzens für die Teilpopulation b)

Es ergibt sich aufgrund fehlender Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab. Der ***Zusatznutzen*** wird somit für die Teilpopulation b) ***nicht beansprucht***.

Dennoch besteht bei diesen Patienten ein hoher bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf, zu dessen Deckung Tofacitinib beitragen kann. Tofacitinib ist ein oral anzuwendendes targeted synthetic (ts)DMARD. Die pharmakologische Hemmung des JAK-Signalweges ist ein neuartiger Wirkmechanismus und repräsentiert einen neuen Wirkansatz in dieser Indikation. Tofacitinib ist bisher der einzige Wirkstoff mit diesem Wirkmechanismus, der in der Europäischen Union für die Behandlung der PsA zugelassen ist. Eine placebokontrollierte Phase-III-Studie konnte die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten zeigen, die auf bDMARD unzureichend angesprochen haben. Dies lässt, zusammen mit der unkomplizierten oralen Einnahmeform, eine hohe Akzeptanz bei den Patienten erwarten. Tofacitinib stellt somit, gerade vor dem Hintergrund des dargelegten Bedarfs, einen weiteren wichtigen Baustein in der Therapielandschaft der PsA dar.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Beurteilung des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit MTX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Anwendungsgebiet A).

Patientenpopulation

Das hier beschriebene Anwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Hierbei sind gemäß Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zwei Patientenpopulationen zu unterscheiden (1):

- Patienten „ […], die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben […].“-**Teilpopulation a)**[2]
- Patienten,“ […], die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben […]“-**Teilpopulation b)**

Intervention

Die Intervention besteht aus der Gabe von 5 mg Tofacitinib BID in Kombination mit MTX entsprechend der Fachinformation (2).

Vergleichstherapie

Entsprechend der Festlegung des G-BA kommen als zVT für beide Patientengruppen die bDMARD Adalimumab, Etanercept, Golimumab oder Infliximab in Betracht (1).

Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens sollen Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse herangezogen werden.

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (3). Dieser liegt vor, wenn gegenüber der zVT eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

Mortalität

Morbidität

- Endpunkte zur Beschreibung der Krankheitsaktivität
- Endpunkte zur Beschreibung der rheumatologischen Symptomatik
- Endpunkte zur Beschreibung der dermatologischen Symptomatik
- Endpunkte zur Beschreibung des Funktionsstatus
- Endpunkte zur Beschreibung des Gesundheitszustands

[2] Entsprechend des G-BA-Beratungsgespräches vom 11.01.2018 werden mit DMARD die nicht-biologischen DMARD verstanden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Häufige unerwünschte Ereignisse (nach SOC, PT und Schweregrad)

Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studie (RCT).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die nachfolgende Tabelle 4-3 fasst die Ein-/Ausschlusskriterien zusammen, die bei der Identifizierung von für die vorliegende Nutzenbewertung geeigneten Studien zum Einsatz gekommen sind. Die Auswahl wird folgendermaßen begründet:

Patientenpopulation:

Das hier beschriebene Anwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Durch dieses Label wird die Patientenpopulation der zu identifizierenden Studien eindeutig definiert.

Hierbei sind gemäß G-BA-Beratungsgespräch zwei Patientenpopulationen zu unterscheiden (1):

- Patienten „[…], die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit nicht-biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika ansprechen oder diese nicht vertragen haben […]“ -**Teilpopulation a)**
- Patienten „[…], die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben […]“-**Teilpopulation b)**

Intervention:

Die Intervention ist gemäß Zulassung Tofacitinib (5 mg) BID in Kombination mit einem csDMARD[3].

Vergleichstherapie:

Hinsichtlich der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet A wurden durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 11. Januar 2018 folgende Optionen festgelegt (1).

- Teilpopulation a): „[…] TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder lnfliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.“
- Teilpopulation b): „[…] der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder lnfliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.“

Für direkte Vergleiche werden daher Studien mit Adalimumab, Etanercept, Infliximab oder Golimumab als Komparator eingeschlossen. Für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche wird keine Einschränkung hinsichtlich des Komparators vorgenommen.

Endpunkte:

Um für die Berücksichtigung bei der vorliegenden Nutzenbewertung in Frage zu kommen, müssen die zu identifizierenden Studien in Übereinstimmung mit § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV (3) verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichten:

- Mortalität
- Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert)
- Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

[3] In einem zweiten Schritt wurde anhand des Volltextes oder anhand verfügbarer Berichte geprüft, ob mindestens 80% der Patienten als csDMARD MTX erhielten oder ob für die Patienten, die als csDMARD MTX erhielten, separate Ergebnisse berichtet werden. Andernfalls wurde die Studie ausgeschlossen.

Studientyp:

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet (4). Soweit verfügbar werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung deshalb ausschließlich RCT zur Ermittlung des Zusatznutzens von Tofacitinib herangezogen.

Studiendauer:

Entsprechend dem G-BA-Beratungsgespräch werden Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien[1]**	**A**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen DMARD-Therapie aufweisen. Diese Population umfasst die Teilpopulationen a) und b).	1	Kinder und jugendliche Patienten Abweichende Indikation Patienten ohne aktive PsA Patienten mit aktiver PsA, die auf eine Therapie mit DMARD ansprechen	1
Intervention	Tofacitinib in Kombination mit csDMARD[2]; 5 mg BID	2	Abweichende Interventionen/Dosierungen	2
Vergleichstherapie	• bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Infliximab oder Golimumab) • Für indirekte Vergleiche: keine Einschränkungen	3	Abweichende Interventionen bzw. NA	3
Endpunkte	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	4	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien	4
Studientyp	RCT	5	Keine RCT (Tierstudien; Pharmakokinetik-Studien; Pharmakodynamik-Studien; Bioäquivalenz-Studien; nicht-interventionelle Studien)	5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	6	Abweichende Studiendauern	6

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien[1]	A
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	7	• Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen • Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	7

1:Die Nicht-Erfüllung von mindestens einem Einschlusskriterium führt zum Ausschluss, z. B.: nicht E1 → A1

2:In einem zweiten Schritt wurde anhand des Volltextes oder anhand verfügbarer Berichte geprüft, ob mindestens 80% der Patienten als csDMARD MTX erhielten oder ob für die Patienten, die als csDMARD MTX erhielten, separate Ergebnisse berichtet werden. Andernfalls wurde die Studie ausgeschlossen.

bDMARD: Biologisches DMARD; BID: Zweimal täglich; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Kkrankheitsmodifizierende Antirheumatika; MTX: Methotrexat; NA: Nicht zutreffend; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Aus der systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche sowie den Studien des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich für die Teilpopulation a) eine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte kontrollierte Studie, die die Einschlusskriterien der Studienselektion erfüllt: Studie OPAL BROADEN.

Für die Teilpopulation b) wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Literaturrecherche wurde gemäß den Vorgaben in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, wobei für jede der Datenbanken eine eigene individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Die einzelnen Suchen wurden jeweils auf der Plattform OVID SP (http://ovidsp.ovid.com/) umgesetzt. Einschränkungen z. B. bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung oder der Sprache wurden nicht vorgenommen. Eine Einschränkung der Selektion auf die höchste verfügbare Evidenz erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE unter Verwendung des etablierten RCT-Filters nach Wong et al. 2006 (5).

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 zusammengefasst. Die vollständigen Suchstrategien sind samt Trefferzahlen in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens berücksichtigt wurden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den gängigen medizinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu (EU Clinical Trials Register, EU-CTR), PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (Suchportal der World Health Organization [WHO]) durchgeführt.

Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen. Auch eine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps fand nicht statt.

Die einzelnen Suchstrategien für jede Studienregisterabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die mittels der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Recherchen erhaltenen Treffer wurden zunächst anhand von Titel/Abstract bzw. Registereintrag von zwei Personen unabhängig voneinander auf Grundlage der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien evaluiert. Publikationen oder Registereinträge, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext auf die gleiche Weise anhand der prädefinierten Kriterien erneut bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden reviewenden Personen wurden diskutiert und im Konsens bzw. unter Heranziehen einer dritten unabhängigen Meinung gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die

Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[4]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[5] bzw. STROBE-Statements[6] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die eingeschlossene randomisierte kontrollierte klinische Studie werden das Design und die Methodik gemäß den Anforderungen nach CONSORT dargestellt. In Anhang 4-E wird die für die Nutzenbewertung herangezogene RCT anhand der CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive eines studienspezifischen Flussdiagramms beschrieben. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n)

[4] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[5] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[6] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Studienpopulation der eingeschlossenen randomisierten klinischen Studie OPAL BROADEN wird durch die folgenden zu Studienbeginn erhobenen Patientencharakteristika beschrieben:

- Geschlecht
- Alter
- Body mass index (BMI)
- Ethnizität
- Region
- Krankheitsdauer
- Krankheitscharakteristika
- Vorbehandlung

Gemäß der AM-NutzenV sollen bei der Nutzenbewertung die folgenden Nutzenaspekte angemessen berücksichtigt werden: Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung von Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dargestellt, die diese Voraussetzung erfüllen. Darüber hinaus werden Ergebnisse nicht patientenrelevanter Endpunkte ergänzend dargestellt, wenn diese als Teilkomponenten in einen kombinierten Endpunkt einfließen. Da nur eine Studie in diese Nutzenbewertung eingeschlossen wird, ist die Beschreibung unterschiedlicher Operationalisierungen zwischen verschiedenen Studien obsolet.

Nachfolgend sind in Tabelle 4-4 alle patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte aus der Studie OPAL BROADEN aufgeführt.

Tabelle 4-4: Patientenrelevante und ergänzend dargestellte Endpunkte für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im CSR der Studie OPAL BROADEN**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Morbidität - Krankheitsaktivität		
Disease activity score (DAS) 28-3 (CRP)	Veränderung des DAS28-3 (CRP) zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit DAS28-3 (CRP) ≤3,2 (LDA) zu Monat 12 Veränderung des DAS28-3 (CRP) zu Monat 12

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im CSR der Studie OPAL BROADEN**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
American College of Rheumatology response criteria (ACR)	Anteil der Patienten mit ACR70-Ansprechen zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit ACR70-Ansprechen zu Monat 12
Psoriatic arthritis response criteria (PsARC)	Anteil der Patienten mit PsARC-Ansprechen zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit einem PsARC-Ansprechen zu Monat 12
Psoriasis arthritis joint activity index (PsAJAI)	Mittlerer PsAJAI zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit einem PsAJAI ≥5 zu Monat 12 Mittlerer PsAJAI zu Monat 12
Disease activity index for reactive arthritis/disease activity in psoriatic arthritis (DAREA/DAPSA)	Veränderung des DAREA/DAPSA zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission) zu Monat 12 Anteil der Patienten mit DAREA/DAPSA ≤15 (MDA) zu Monat 12 Veränderung des DAREA/DAPSA zu Monat 12
Composite psoriatic disease activity index (CPDAI)	Veränderung des CPDAI zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit CPDAI <2 (Remission) zu Monat 12 Anteil der Patienten mit CPDAI <4 (LDA) zu Monat 12 Veränderung des CPDAI zu Monat 12
Minimal disease activity (MDA)	Anteil der Patienten mit MDA zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit MDA zu 12 Monaten
Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS)	Veränderung des PASDAS zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit PASDAS <2,4 (Remission) zu Monat 12 Anteil der Patienten mit PASDAS <3,2 (LDA) zu Monat 12 Veränderung des PASDAS zu Monat 12
Ergänzende Endpunkte, welche Einzelkomponenten zur Krankheitsaktivität darstellen		
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (TJC28)	Veränderung des TJC28 zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Veränderung der TJC28 zu Monat 12 (Komponente des DAS28-3 [CRP])
Anzahl geschwollener Gelenke (SJC28)	Veränderung des SJC28 zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Veränderung der SJC28 zu Monat 12 (Komponente des DAS28-3 [CRP])
Dactylitis severity score (DSS)	Veränderung des DSS zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Veränderung des DSS zu Monat 12 (Komponente des PASDAS) Anteil der Patienten mit Digit Score des DSS ≤3 zu Monat 12 (Komponente CPDAI)

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im CSR der Studie OPAL BROADEN**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Leeds enthesitis index (LEI)	Veränderung des LEI zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Veränderung des LEI zu Monat 12 (Komponente des PASDAS) Anteil der Patienten mit LEI ≤3 zu Monat 12 (Komponente CPDAI) Anteil der Patienten mit LEI ≤1 (Komponente MDA)
C-reaktives Protein (CRP)	Veränderung des CRP zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Veränderung des CRP zu Monat 12 (Komponente des DAS28-3 [CRP], DAREA/DAPSA und PASDAS) Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥70% des CRP zu Monat 12 (Komponente des ACR70) Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% des CRP zu Monat 12 zu Monat 12 (Komponente des PsAJAI)
Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI)	Veränderung des BASDAI zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit BASDAI ≤4 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI)
Ankylosing spondylitis quality of life (ASQOL)	Veränderung des ASQOL zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit ASQOL <6 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI)
Körperoberfläche (body surface area, BSA)	Veränderung zu Baseline nach Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit BSA ≤3% zu Monat 12 (Komponente der MDA)
Dermatology life quality index (DLQI)	Veränderung des DLQI zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit DLQI ≤10 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI)
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt (PhysGA-Arthritis)	Veränderung der PhysGA-Arthritis zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥20% der PhysGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des PsARC) Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% der PhysGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des PsAJAI) Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥70% der PhysGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des ACR70)
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Arzt (PhysGA-PsA)	Veränderung der PhysGA-PsA zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Veränderung der PhysGA-PsA zu Monat 12 (Komponente des PASDAS)

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im CSR der Studie OPAL BROADEN**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Morbidität - Rheumatologische Endpunkte		
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (TJC68)	Veränderung der TJC68 zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Veränderung der TJC68 zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% der TJC68 zu Monat 12 (Komponente des PsARC und PsAJAI) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥70% der TJC68 zu Monat 12 (Komponente des ACR70) • Anteil der Patienten mit TJC68 ≤1 zu Monat 12 (Komponente derMDA) • Anteil der Patienten mit TJC68 ≤4 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI) • Veränderung der TJC68 zu Monat 12 (Komponente des DAREA/DAPSA und PASDAS)

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im CSR der Studie OPAL BROADEN**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Anzahl geschwollener Gelenke (SJC66)	Veränderung der SJC66 zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Veränderung der SJC66 zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% der SJC66 zu Monat 12 (Komponente des PsARC und PsAJAI) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥70% der SJC66 zu Monat 12 (Komponente des ACR70) • Anteil der Patienten mit SJC66 ≤1 zu Monat 12 (Komponente der MDA) • Anteil der Patienten mit SJC66 ≤4 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI) • Veränderung der SJC66 zu Monat 12 (Komponente des DAREA/DAPSA und PASDAS)
Arthritis-bedingter Schmerz (Patient's assessment of arthritis pain , PAAP)	Veränderung der PAAP zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Veränderung der PAAP zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥30% der PAAP zu Monat 12 (Komponente des PsAJAI) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥70% der PAAP zu Monat 12 (Komponente des ACR70) • Anteil der Patienten mit PAAP ≤15 zu Monat 12 (Komponente der MDA) • Veränderung der PAAP zu Monat 12 (Komponente des DAREA/DAPSA)

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im CSR der Studie OPAL BROADEN**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (PtGA-Arthritis)	Veränderung der PtGA-Arthritis zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Veränderung der PtGA-Arthritis zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥20% der PtGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des PsARC) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% der PtGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des PsAJAI) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥70% der PtGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des ACR70) • Anteil der Patienten mit PtGA-Arthritis ≤20 zu Monat 12 (Komponente der MDA) • Veränderung der PtGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des DAREA/DAPSA)
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Patienten (PtGA-PsA) als eine von drei VAS des Patient's global joint and skin assessment (PGJS)	Veränderung der PGJS/PtGA-PsA zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Veränderung der PGJS/PtGA-PsA zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Veränderung der PGJS/PtGA-PsA zu Monat 12 (Komponente des PASDAS)
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis durch den Patienten als eine von drei VAS des Patient's global joint and skin assessment (PGJS)	Veränderung der PGJS-Psoriasis zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Veränderung der PGJS-Psoriasis zu Monat 12
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten als eine von drei VAS des Patient's global joint and skin assessment (PGJS)	Veränderung der PGJS-Arthritis zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Veränderung der PGJS-Arthritis zu Monat 12

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im CSR der Studie OPAL BROADEN**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Morbidität - Dermatologische Endpunkte		
Psoriasis area and severity index (PASI)	Anteil der Patienten mit PASI75 (Ansprechen) zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit PASI75 (Ansprechen) zu Monat 12 Anteil der Patienten mit PASI100 (Remission) zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Anteil der Patienten mit PASI ≤10 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI) • Anteil der Patienten mit PASI ≤1 zu Monat 12 (Komponente der MDA)
Nail psoriasis severity index (NAPSI)	Anteil der Patienten mit NAPSI75 (Ansprechen) zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit NAPSI75 (Ansprechen) zu Monat 12 Anteil der Patienten mit NAPSI100 (Remission) zu Monat 12
Juckreiz (Itch severity index, ISI)	Veränderung des ISI zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Veränderung des ISI zu Monat 12 Anteil der Patienten mit einem ISI ≥4 zu Monat 12

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im CSR der Studie OPAL BROADEN**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Morbidität - Funktionsstatus		
Health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI)	Veränderung des HAQ-DI zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥0,22 Punkte des HAQ-DI zu Monat 12 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥0,35 Punkte des HAQ-DI zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% des HAQ-DI zu Monat 12 (Komponente des PsAJAI) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥70% des HAQ-DI zu Monat 12 (Komponente des ACR70) • Anteil der Patienten mit HAQ-DI <0,5 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI) • Anteil der Patienten mit HAQ-DI ≤0,5 zu Monat 12 (Komponente der MDA)
Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue (FACIT-F)	Veränderung des FACIT-F zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit Verbesserung des FACIT-F um ≥4 Punkte zu Monat 12 Veränderung des FACIT-F zu Monat 12
Morbidität - Gesundheitszustand		
EuroQoL 5-Dimensionen Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)	Veränderung der EQ-5D VAS zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Veränderung des EQ-5D VAS zu Monat 12
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Short Form 36 (SF-36)	Veränderung des SF-36 (PCS und MCS) zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS und MCS) ≥5 zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Veränderung des SF-36 (PCS) zu Monat 12 (Komponente des PASDAS)

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im CSR der Studie OPAL BROADEN**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Verträglichkeit		
Mortalität	Listing der Todesfälle zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+ 28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anzahl der Todesfälle zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Gesamtrate UE sowie UE nach Schweregrad, SOC, PT	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Gesamtrate schwerwiegender UE sowie schwerwiegende UE nach Schweregrad, SOC, PT	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Gesamtrate von UE nach Schweregrad, SOC, PT, die zum Abbruch der Therapie führen	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im CSR der Studie OPAL BROADEN**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom-Hautkrebs	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: MACE	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte im Blut	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Nur schwere Ereignisse (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im CSR der Studie OPAL BROADEN**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämatopoietische Erythropenie (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämatopoietische Leukopenie (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Maligne Tumoren der Haut (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tumoren der Haut nicht spezifizierter Malignität (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Maligne Lymphome (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Monat 3 und Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)

Dimension Endpunkt	Operationalisierung im CSR der Studie OPAL BROADEN	Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN
ACR: American College of Rheumatology response criteria; ASQOL: Ankylosing spondylitis quality of life , BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BSA: Body surface area; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; CRP: C-reaktives Protein; CSR: Clinical study report; DAPSA: Disease activity in psoriatic arthritis; DAREA: Disease activity index for reactive arthritis; DAS: Disease activity score; DLQI: Dermatology life quality index; DSS: Dactylitis severity score; EQ-5D: EuroQoL5-Dimensionen; FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; ISI: Itch severity index; LDA: Low disease activity; LEI: Leeds enthesitis index; MACE: Major adverse cardiovascular events; MCS: Mental component summary; MDA: Minimal disease activity; MedDRA: Medical dictionary for drug regulatory activities; NAPSI: Nail psoriasis severity index; PAAP: Patient's assessment of arthritis pain; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PASI: Psoriasis area and severity index; PCS: Physischer Summenscore; PhysGA: Physician's global assessment; PGJS: Patient's global joint and skin assessment; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsAJAI: Psoriasis arthritis joint activity index; PsARC: Psoriatic arthritis response criteria; PT: Preferred term; PtGA: Patient's global assessment; SF-36: Short form 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SMQ: Standardized MedDRA queries; SOC: Systemorganklasse; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala		

Die Auswahl der o. g. unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der Angaben in der Fachinformation und des Risk Management Plans des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib bzw. den jeweiligen Fachinformationen der zVT.

Patientenrelevanz und Validität der dargestellten Endpunkte

Morbidität - Krankheitsaktivität

Bei der PsA handelt es sich um eine chronische, unheilbare Erkrankung. Das klinische Erscheinungsbild und auch der Verlauf der Erkrankung variieren sehr stark von Patient zu Patient und manifestieren sich in verschiedenen Krankheitsdomänen (periphere Arthritis, axiale Erkrankung, Enthesitis, Daktylitis, Haut und Nägel) (6). Die Heterogenität der Erkrankung erfordert die Erfassung der Krankheitsaktivität über die multiplen PsA-Domänen hinweg, um die Wirksamkeit einer Behandlung im Gesamtkontext der Erkrankung beurteilen zu können. Deshalb werden neben Scores, die primär zur Beurteilung der Gelenksymptomatik entwickelt wurden, auch verschiedene kombinierte Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität der PsA herangezogen.

Im Folgenden wird für die Scores jeweils beschrieben, weshalb sie als patientenrelevant und valide einzustufen sind.

<u>Disease activity score (DAS)28-3 (CRP)</u>

Der DAS28-3 (CRP) ist ein gewichteter Score für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt:

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (tender joint count 28, TJC28; n von 28)
- Anzahl der geschwollenen Gelenke (swollen joint count 28, SJC28; n von 28)

- CRP (mg/L)

Der DAS28-3 (CRP) wird wie folgt berechnet:

$$\text{DAS28-3 (CRP)}=[0{,}56*(\text{TJC28})^2+0{,}28*(\text{SJC28})^2+0{,}36*\ln(\text{CRP}+1)]*1{,}10+1{,}15$$

(Quelle: http://www.das-score.nl/das28/en/difference-between-the-das-and-das28/how-to-measure-the-das28/how-to-calculate-the-das28/alternative-validated-formulae.html)

Der Score kann Werte ab 1,15 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bedeuten.

Der DAS28 ist ein häufig eingesetztes Instrument zur Bestimmung der Krankheitsaktivität in der rheumatoiden Arthritis (7) und wird von American College of Rheumatology (ACR) und European League Against Rheumatism (EULAR) zum Einsatz in klinischen Studien empfohlen (8).

Gemäß der G-BA-Beratung zu Tofacitinib in der rheumatoiden Arthritis ist der DAS28 als patientenrelevant einzustufen (9). Der DAS28-4, der zusätzlich die Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten beinhaltet, wurde in der Indikation PsA validiert (10) und wird auch vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (11, 12). Der DAS28-3 stimmt mit dem DAS28-4 hinsichtlich der Mittelwerte gut überein, auch wenn die Ergebnisse der Scores sich bei einzelnen Patienten unterscheiden können (13). Zwei (TJC28 und SJC28) der drei Einzelkomponenten, die in den DAS28-3 (CRP) einfließen, wurden vom G-BA bereits in früheren Verfahren als patientenrelevant anerkannt (12, 14).

In der Studie OPAL BROADEN wurde der Endpunkt DAS28-3 (CRP) zu allen Visiten erhoben (Ausgangswert [Baseline], Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12) und die Veränderung zu Baseline analysiert.

Die Ableitung der Schwellenwerte des DAS28 für niedrige Krankheitsaktivität (≤3,2) bzw. Remission (<2,6) ist in (7, 15) beschrieben.

Darauf basierend wird in dem vorliegenden Dossier die minimale Krankheitsaktivität gemessen anhand des DAS28-3 (CRP) als Anteil der Patienten mit einem DAS28-3 (CRP) ≤3,2 zu Monat 12 dargestellt. Außerdem wird die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Monat 12 dargestellt.

Ergänzend werden die Einzelkomponenten des DAS28-3 (CRP) im vorliegenden Dossier jeweils als mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Monat 12 dargestellt.

American college of rheumatology response criteria (ACR)70-Ansprechen

Die ACR-Kriterien wurden ursprünglich zur Messung der Veränderung der Krankheitsaktivität in der rheumatoiden Arthritis entwickelt und setzten sich aus den folgenden Einzelkriterien zusammen (16):

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC68; n von 68; Verbesserung um ≥70%)
- Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC66; n von 66; Verbesserung um ≥70%)
- Körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des HAQ-DI (Wertebereich von 0 bis 3; Verbesserung um ≥70%)
- Arthritis-bedingter Schmerz (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100; Verbesserung um ≥70%)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt (PhysGA-Arthritis, gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100; Verbesserung um ≥70%)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (PtGA-Arthritis gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100; Verbesserung um ≥70%)
- CRP ([mg/L]; Verbesserung um ≥70%)

Dabei bedeutet ein ACR70-Ansprechen eine mindestens 70%ige Verbesserung in der Anzahl der druckempfindlichen und geschwollenen Gelenke und in mindestens drei der fünf weiteren aufgelisteten Kriterien (16, 17), bzw. analog ein ACR 20/50 Ansprechen eine jeweils 20/50%ige Verbesserung

Die ACR-Kriterien sind zur Evaluation des klinischen Ansprechens geeignet und werden in klinischen Studien als primäre und/oder sekundäre Endpunkte eingesetzt (8, 18-22). Die European Medicines Agency (EMA) akzeptiert den ACR70 als sekundären Endpunkt in klinischen Studien mit PsA-Patienten (23).

In der Studie OPAL BROADEN wurden die Ansprechraten ACR20 nach drei Monaten (primärer Endpunkt) sowie die ACR20, ACR50 und ACR70 nach 2 Wochen, 1 Monat, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 Monaten (sekundäre Endpunkte) analysiert.

Das ACR70-Kriterium ist ein zuverlässiges, valides und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des Ansprechens in PsA (24). Somit wird in dem vorliegenden Dossier der Anteil der Patienten mit einem ACR70-Ansprechen zu Monat 12 dargestellt.

Ergänzend werden die Einzelkomponenten des ACR70-Ansprechens in dem vorliegenden Dossier jeweils mit dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥70% zu Monat 12 dargestellt.

Psoriatic arthritis response criteria (PsARC)

Der PsARC ist ein speziell für die PsA entwickelter Index zur Beurteilung des Therapieansprechens.

Mit dem PsARC werden folgende Einzelkomponenten erfasst:

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC68; Verbesserung um ≥30%)
- Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC66; Verbesserung um ≥30%)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt (PhysGA-Arthritis, gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100; Verbesserung um ≥20%)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (PtGA-Arthritis, gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100; Verbesserung um ≥20%)

PsA-Patienten werden als Responder klassifiziert, wenn laut Definition eine Verbesserung in mindestens zwei der vier Kriterien, davon wenigstens in einem Gelenkkriterium, erzielt wird, und in keinem eine Verschlechterung eintritt (25). Eine klinisch relevante Verbesserung (Ansprechen) ist definiert als eine Veränderung um ≥30% bei der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke, sowie eine mindestens 20%ige Verbesserung der Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt und den Patienten (26).

Die Verwendung des PsARC wird in der Leitlinie der British Society of Rheumatology und der British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) als Kriterium für die Beurteilung des Therapieansprechens bei der peripheren PsA empfohlen (27). Auch die EULAR empfiehlt einen der validierten zusammengesetzten Scores zu verwenden, um die Aktivität der PsA in der klinischen Praxis zu beurteilen (28). Die EMA akzeptiert den PsARC als primären Endpunkt in klinischen Studien mit PsA-Patienten (23). Noch häufiger wird er jedoch als sekundärer Endpunkt verwendet (26). Drei der vier Einzelkomponenten werden vom Patienten selbst beurteilt und sind somit patientenrelevant.

In der Studie OPAL BROADEN wurde das PsARC-Ansprechen nach 2 Wochen, 1 Monat, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Somit ist der PsARC ein für die PsA validierter und patientenrelevanter Endpunkt. In dem vorliegenden Dossier wird der PsARC als Anteil der Patienten mit einem Ansprechen zum Monat 12 dargestellt.

Ergänzend werden die Einzelkomponenten des PsARC im vorliegenden Dossier jeweils mit dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um 30% bzw. 20% zu Monat 12 dargestellt.

PsA joint activity index (PsAJAI)

Der PsAJAI ist ein gewichteter Summenscore, der die Verbesserung in den sieben Einzelkomponenten des ACR erfasst. Der PsAJAI umfasst die folgenden Einzelkriterien:

- Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke (TJC68, SJC66; Verbesserung um ≥30% in beiden Werten)
- Körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des HAQ-DI (Verbesserung um ≥30%)
- Arthritis-bedingter Schmerz (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100; Verbesserung um ≥30%)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100; Verbesserung um ≥30%)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100; Verbesserung um ≥30%)
- C-reaktives Protein (CRP [mg/L]; Verbesserung um ≥30%)

Dabei wird die Verbesserung in der Anzahl der betroffenen druckschmerzhaften Gelenke, im CRP sowie in der Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt mit dem Faktor 2 gewichtet. Eine Gewichtung von 1 fällt auf die Parameter Arthritis-bedingter Schmerz, die Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten, und den körperlichen Funktionsstatus. Eine Verbesserung der Einzelkriterien um ≥30% gilt jeweils als Responderkriterium.

PsAJAI=2*30%ige Verbesserung (Anzahl betroffener Gelenke [TJC68]+CRP+Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt)+1*30%ige Verbesserung (Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten+Arthritis-bedingten Schmerz+HAQ-DI).

Der Summenwert des PSAJAI ergibt ein Maximum von neun Punkten, wobei höhere Werte eine größere Verringerung der Krankheitsaktivität bedeuten.

Der PsAJAI ist eine Weiterentwicklung der ACR-Responsekriterien und in der PsA validiert (29). Fünf der sieben Einzelkomponenten werden vom Patienten selbst beurteilt und sind somit patientenrelevant.

In der Studie OPAL BROADEN wurde die Krankheitsaktivität gemessen anhand des PsAJAI als stetige Analyse nach 2 Wochen, 1 Monat, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 Monaten erhoben.

In der Literatur wurde als optimaler Schwellenwert ein Cutoff von ≥5 Punkten beschrieben (29).

In dem vorliegenden Dossier wird die Krankheitsaktivität gemessen anhand des PsAJAI daher als Anteil der Patienten mit einem Erreichen von ≥5 Punkten zu Monat 12 dargestellt. Außerdem wird die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Monat 12 dargestellt.

Ergänzend werden die Einzelkomponenten des PsAJAI im vorliegenden Dossier jeweils mit dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% zu Monat 12 dargestellt. (29).

Disease activity index for reactive arthritis (DAREA)/Disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA)

Der Endpunkt DAREA wurde für die reaktive Arthritis entwickelt. Er umfasst die folgenden Einzelkomponenten, die ohne Gewichtung addiert werden (10):

- Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC66)
- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC68)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 10 cm)
- Arthritis-bedingter Schmerz (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 10 cm)
- CRP (mg/dL)

Der Summenscore des DAREA/DAPSA wurde gemäß Studienprotokoll der OPAL BROADEN wie folgt erhoben:

DAREA/DAPSA=SJC66+TJC68+Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten+Arthritis-bedingter Schmerz+CRP.

Der DAREA/DAPSA kann Werte ab null annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bedeuten.

In der Folge wurde der DAREA auch für die PsA validiert und für diese Indikation die Bezeichnung DAPSA vorgeschlagen (10, 30, 31). Vier der fünf Einzelkriterien werden vom Patienten selbst beurteilt und deshalb als patientenrelevant angesehen.

In der Studie OPAL BROADEN wurde die Krankheitsaktivität gemessen anhand des DAREA/DAPSA als Veränderung zu Baseline nach 2 Wochen, 1 Monat, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

In der Literatur wurde als optimaler Schwellenwert für eine minimale Krankheitsaktivität ein Wert von ≤15 (10, 32) und für die Remission ein Wert von ≤3,3 (15) beschrieben. Entsprechend dieser Schwellenwerte wird in dem vorliegenden Dossier der Anteil der Patienten mit minimaler Krankheitsaktivität sowie der Anteil der Patienten, die sich in Remission befinden, zu Monat 12 dargestellt. Außerdem wird die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Monat 12 dargestellt.

Ergänzend werden die Einzelkomponenten des DAREA/DAPSA im vorliegenden Dossier jeweils als Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Monat 12 dargestellt.

Composite psoriatic disease activity index (CPDAI)

Der CPDAI ist ein kombinierter Score zur Beschreibung der Krankheitsaktivität der PsA, der sich aus den folgenden fünf Domänen zusammensetzt:

- Periphere Arthritis: Anzahl der geschwollenen oder druckschmerzhaften Gelenke und deren Funktionseinschränkung (HAQ-DI)
- Hauterkrankung (PASI und DLQI)
- Enthesitis: LEI und Funktionseinschränkung (HAQ-DI)
- Daktylitis: Anzahl der betroffenen Finger und Zehen (=digit score des DSS) und deren Funktionseinschränkung (HAQ-DI)
- Spinale Erkrankung (BASDAI und ASQOL)

Für jede Domäne wird die Krankheitsaktivität mit 0 (keine Aktivität) bis 3 (schwerste Aktivität) bewertet (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Berechnung des CPDAI (33)

	Nicht betroffen (0)	**Mild (1)**	**Moderat (2)**	**Schwer (3)**
Periphere Arthritis		≤4 Gelenke (druckschmerzhaft/ geschwollen); normale Funktion (HAQ-DI <0,5)	≤4 Gelenke, aber Funktion beeinträchtigt; oder >4 Gelenke und normale Funktion	>4 Gelenke und Funktion beeinträchtigt
Hauterkrankung		PASI ≤10 und DLQI ≤10	PASI ≤10, aber DLQI >10; oder PASI >10, aber DLQI ≤10	PASI >10 und DLQI >10
Enthesitis		≤3 Sehnenansätze; normale Funktion (HAQ-DI <0,5)	≤3 Sehnenansätze, aber Funktion beeinträchtigt; oder >3 Sehnenansätze und normale Funktion	>3 Sehnenansätze und Funktion beeinträchtigt
Daktylitis		≤3 Finger oder Zehen; normale Funktion (HAQ-DI <0,5)	≤3 Finger oder Zehen, aber Funktion beeinträchtigt; oder >3 Sehnenansätze und normale Funktion	>3 Finger oder Zehen und Funktion beeinträchtigt
Spinale Erkrankung		BASDAI ≤4; normale Funktion (ASQOL <6)	BASDAI >4, aber normale Funktion; BASDAI ≤4, aber Funktion beeinträchtigt	BASDAI >4 und Funktion beeinträchtigt

ASQOL: Ankylosing spondylitis quality of life; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; DLQI: Dermatology life quality index; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; PASI: Psoriasis area and severity index;

Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 15 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bedeuten.

Alle Komponenten des CPDAI sind patientenrelevante Endpunkte, die die Symptomatik, das Funktionsstatus und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wiedergeben. Der CPDAI ist daher ebenfalls patientenrelevant.

Der CPDAI wurde für die PsA validiert (10, 33). Als Schwellenwert für niedrige Krankheitsaktivität wurde ein Gesamtwert von <4 beschrieben (34, 35). Als Schwellenwert für die Remission bzw. sehr geringe Krankheitsaktivität wurde ein Wert <2 beschrieben (10, 35).

In der Studie OPAL BROADEN wurde die Krankheitsaktivität gemessen anhand des CPDAI als Veränderung zu Baseline nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Entsprechend der publizierten und validierten Schwellenwerte werden in dem vorliegenden Dossier für eine geringe Krankheitsaktivität der Anteil der Patienten mit einem CPDAI <4 und für die Remission der Anteil der Patienten mit einem CPDAI <2 jeweils zu Monat 12 dargestellt. Außerdem wird die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Monat 12 dargestellt.

Ergänzend werden die Einzelkomponenten des CPDAI im vorliegenden Dossier jeweils mit dem Anteil der Patienten dargestellt, die zu Monat 12 die jeweiligen Response-Kriterien der Einzelkomponenten erfüllen (siehe Tabelle 4-5).

Minimal disease activity (MDA)

Die komplette Remission der PsA in allen Erkrankungsdomänen ist eher selten erreichbar. Eine niedrige Erkrankungsaktivität (MDA) stellt somit ein zur Remission alternatives Ziel dar. Die MDA wurde dazu entwickelt, das heterogene Erscheinungsbild der PsA zu berücksichtigen und eine objektive Beurteilung der Krankheitsaktivität über folgende klinische Domänen hinweg durchzuführen (36):

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC68) ≤1
- Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC66) ≤1
- PASI ≤1 oder betroffene Körperoberfläche ≤3%
- Arthritis-bedingter Schmerz (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100 mm) ≤15
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100 mm) ≤20
- Körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des HAQ-DI ≤0,5
- LEI ≤1

Eine MDA liegt dann vor, wenn fünf der sieben Hauptmerkmale erreicht werden (15)

Die Kriterien für die MDA wurden für die PsA entwickelt (36) und in dieser Indikation auch validiert (37).

Den EULAR-Empfehlungen liegt die sogenannte „Treat-to-Target-Strategie“ zugrunde (38). Demnach sollte nach 3- bis 6-monatiger Behandlung als Behandlungsziel entweder eine Remission oder aber eine MDA erreicht werden. Patienten sollten in regelmäßigen Abständen beurteilt werden und, falls das definierte Ziel nicht erreicht wird, die Behandlung zur nächsten Stufe des Behandlungsalgorithmus eskaliert werden (39). Alle Kriterien für das Erreichen der MDA sind patientenrelevante Endpunkte, die die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, die Symptomatik und den Funktionsstatus wiedergeben. Das Erreichen der MDA ist daher ebenfalls patientenrelevant.

In der Studie OPAL BROADEN wurde die Krankheitsaktivität gemessen anhand des MDA-Ansprechens nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.In dem vorliegenden Dossier wird für die Beurteilung der minimalen Krankheitsaktivität der Anteil der Patienten mit MDA zum Monat 12 dargestellt.

Ergänzend werden die Einzelkomponenten der MDA im vorliegenden Dossier jeweils mit dem Anteil der Patienten dargestellt, die zu Monat 12 die jeweiligen Response-Kriterien der Einzelkomponenten erfüllen.

Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS)

Der PASDAS wird aus folgenden acht Komponenten berechnet:

- Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC66)
- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC68)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Arzt (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100 mm)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Patienten (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100 mm)
- Dactylitis severity score (DSS, Wertebereich von 0 bis 60)
- Leeds enthesitis index (LEI, Wertebereich von 0 bis 6)
- CRP (mg/L)
- Physical component summary (PCS) des SF-36

Der PASDAS wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$PASDAS=([(0{,}18*\sqrt{VAS_{\text{Gesamtbeurteilung durch den Arzt}}})+(0{,}159*\sqrt{VAS_{\text{Gesamtbeurteilung durch den Patienten}}})-(0{,}253*\sqrt{SF\text{-}36-PCS})+(0{,}101*\ln(SJC+1)]+[0{,}048*\ln(TJC+1)]+[0{,}23*\ln(LEI+1)]+[0{,}377*\ln(DSS+1)]+[0{,}102*\ln(CRP+1)]+2)*1{,}5$$

Der PASDAS kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bedeuten (34).

Der PASDAS wurde für die PsA entwickelt (40) und in dieser Indikation auch validiert (10, 40). Sechs der acht Komponenten des PASDAS sind patientenrelevante Endpunkte, die die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wiedergeben. Der PASDAS ist daher ebenfalls patientenrelevant.

In der Studie OPAL BROADEN wurde die Krankheitsaktivität gemessen anhand des PASDAS als Veränderung zu Baseline nach 1 Monat, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.Als Schwellenwert für niedrige Krankheitsaktivität wurde ein PASDAS <3,2 und <5,4

beschrieben (34). Als Schwellenwert für eine Remission wurde ein Wert von <2,4 beschrieben(10).

In dem vorliegenden Dossier wird daher für die Beurteilung einer niedrigen Krankheitsaktivität der Anteil der Patienten mit einem PASDAS <3,2 und für die Beurteilung der Remission der Anteil der Patienten mit einem PASDAS<2,4 jeweils zu Monat 12 dargestellt. Außerdem wird die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Monat 12 dargestellt.

Ergänzend werden die Einzelkomponenten des PASDAS im vorliegenden Dossier jeweils als mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Monat 12 dargestellt.

Tabelle 4-6 zeigt im Überblick die Zusammensetzung der im vorliegenden Dossier berichteten Instrumente zur Beurteilung der Krankheitsaktivität:

Tabelle 4-6: Zusammensetzung der im vorliegenden Dossier berichteten Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität

	DAS28-3 (CRP)	**ACR70**	**PsARC**	**PsAJAI**	**DAREA/ DAPSA**	**CPDAI**	**MDA**	**PASDAS**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt (PhysGA-Arthritis, gemessen mittels VAS)		Verbesserung um ≥70%	Verbesserung um ≥20%	2* Verbesserung um ≥30%				
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Arzt (PhysGA-PsA, gemessen mittels VAS)								0,18*√VAS
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (PtGA-Arthritis, gemessen mittels VAS)		Verbesserung um ≥70%	Verbesserung um ≥20%	1* Verbesserung um ≥30%	PtGA-Arthritis		VAS ≤20	

	DAS28-3 (CRP)	**ACR70**	**PsARC**	**PsAJAI**	**DAREA/ DAPSA**	**CPDAI**	**MDA**	**PASDAS**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Patienten (PtGA-PsA, gemessen mittels VAS aus dem PGJS)								0,159* √VAS
Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (n von 68)		Verbesserung um ≥70%	Verbesserung um ≥30%	2* Verbesserung von TJC68 UND SJC66 um ≥30%	TJC68	≤/>4 Gelenke	TJC68 ≤1	0,048* ln(TJC+1)
Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (n von 28)	0,56* (TJC28)[2]							
Anzahl der geschwollenen Gelenke (n von 66)		Verbesserung um ≥70%	Verbesserung um ≥30%	2* Verbesserung von TJC68 UND SJC66 um ≥30%	SJC66	≤/>4 Gelenke	SJC66 ≤1	0,101* ln(SJC+1)
Anzahl der geschwollenen Gelenke (n von 28)	0,28* (SJC28)[2]							

	DAS28-3 (CRP)	**ACR70**	**PsARC**	**PsAJAI**	**DAREA/ DAPSA**	**CPDAI**	**MDA**	**PASDAS**
DSS								0,377* ln(DSS+1)
Anzahl der von Daktylitis betroffenen Finger und Zehen						≤/>3 Finger oder Zehen		
LEI						≤/>3 Sehnen-ansätze	LEI ≤1	0,23* ln(LEI+1)
CRP	0,36* ln(CRP+1)	Verbesserung um ≥70%		2* Verbesserung um ≥30%	CRP (mg/dL)			0,102* ln(CRP+1)
PASI						PASI ≤/>10	PASI ≤1	
Betroffene Körperoberfläche							BSA ≤3%	
Arthritis-bedingter Schmerz (gemessen mittels VAS)		Verbesserung um ≥70%		1* Verbesserung um ≥30%	Schmerz (VAS)		VAS ≤15	
BASDAI						BASDAI ≤/>4		
Körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des HAQ-DI		Verbesserung um ≥70%		1* Verbesserung um ≥30%		normale Funktion (HAQ-DI <0,5)/ Funktion beeinträchtigt	HAQ-DI ≤0,5	

	DAS28-3 (CRP)	**ACR70**	**PsARC**	**PsAJAI**	**DAREA/ DAPSA**	**CPDAI**	**MDA**	**PASDAS**
ASQOL						normale Funktion (ASQOL <6)/ Funktion beeinträchtigt		
DLQI						DLQI ≤/>10		
PCS des SF-36v2 akut								0,253* √SF-36–PCS

ACR: American college of rheumatology response criteria; ASQOL: Ankylosing spondylitis quality of life; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BSA: Body surface area; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; CRP: C-reaktivesProtein; DAPSA: Disease activity in psoriatic arthritis; DAREA: Disease activity index for reactive arthritis; DAS: Disease activity score; DLQI: Dermatology life quality index; DSS: Dactylitis severity score; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; LEI: Leeds enthesitis index; MDA: Minimal disease activity; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PASI: Psoriasis area and severity index; PCS: Physischer Summenscore; PGJS: Patient's global joint and skin assessment; PhysGA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsAJAI: Psoriasis arthritis joint activity index; PsARC: Psoriatic arthritis response criteria; PtGA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten; PCS: Physischer Summenscore; SF-36v2: Short Form 36 Version 2; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; VAS: Visuelle Analogskala

Ergänzend dargestellte Endpunkte zur Bewertung der Krankheitsaktivität

Im folgenden Abschnitt werden weitere Endpunkte zur Krankheitsaktivität beschrieben, die als Einzelkomponenten in den kombinierten Scores enthalten sind, von denen aber aus einem der folgenden Gründe kein direkter Zusatznutzen abgeleitet wird:

- Der Endpunkt ist nicht direkt patientenrelevant (CRP, PhysGA-Arthritis, PhysGA-PsA)
- Die Symptome des Endpunkts werden bereits durch einen anderen patientenrelevanten Endpunkt (z. B. TJC68, SJC66, Schmerz, PASI) beschrieben (TJC28, SJC28, DSS, LEI, BSA)
- Die Validität des Endpunkts in der PsA ist fraglich, da der Endpunkt nicht explizit für die PsA validiert wurde (BASDAI, ASQOL, DLQI)

Diese werden in dem vorliegenden Dossier als ergänzende Einzelendpunkte dargestellt.

<u>Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke (TJC28; n von 28 bzw. SJC28; n von 28)</u>

Zur Ermittlung der Anzahl der betroffenen Gelenke werden vom Arzt 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit (TJC68) und mit Ausnahme der Hüftgelenke auch auf Schwellung (SJC66) geprüft (26). Ein vereinfachter Parameter, bei dem nur 28 dieser Gelenke betrachtet werden (TJC28 bzw. SJC28), geht in den Endpunkt DAS28 ein (26).

TJC28 und SJC28 können jeweils Werte von 0-28 einnehmen, wobei höhere Werte einer höheren Anzahl betroffener Gelenke entsprechen.

Gelenkentzündungen und die damit einhergehenden Symptome Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung sind Symptome, die der Patient unmittelbar wahrnimmt und die sein Wohlbefinden beeinträchtigen. Sie sind daher direkt patientenrelevant. Allerdings führt bei Patienten mit PsA die Erhebung von nur 28 Gelenken oft zu ungenauen Ergebnissen (41, 42). Daher werden TJC28 und SJC28 hier nur ergänzend als Komponente des DAS28-3 (CRP) dargestellt.

In der Studie OPAL BROADEN wurde der TJC68 bzw. der SJC66 als Veränderung zu Baseline nach 2 Wochen, 1 Monat, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Hieraus werden TJC28 und SJC28 abgeleitet und gehen als stetige Auswertung als Komponente in den DAS28-3 (CRP) ein. Dabei wird der TJC28 mit dem Faktor 0,56 und der SJC28 mit dem Faktor 0,28 gewichtet.

<u>Dactylitis severity score (DSS)</u>

Mit einer Prävalenz von ca. 40% stellt die Daktylitis einen für die PsA typischen Befund dar (43) und wird als eine klinische Domäne in der PsA gesehen (6).

Eine Daktylitis ist charakterisiert durch das zum Teil mit Rötung und Schmerz verbundene Anschwellen des gesamten Fingers oder Zehs.

Der DSS ist die Summe aller im Umfang und in der Schmerzempfindlichkeit evaluierten Stellen der Finger und Zehen. Die Anzahl der Stellen an Händen und Füßen, die eine Daktylitis aufweisen, wird durch eine verblindete Person erfasst. Zusätzlich wird der Schweregrad der Daktylitis mit Hilfe der Bewertung des Patienten für 20 Stellen an Händen und Füßen einzeln bewertet und auf einer Skala von 0 bis 3 erfasst; wobei 0=keine Schmerzen und 3=starke Schmerzen bedeuten.

Die Spanne des DSS beträgt 0-60 und je höher der Score ist, desto größer ist die Schmerzempfindlichkeit. Der DSS wurde bereits in der Vergangenheit für die Beurteilung des Schweregrades einer Daktylitis angewendet (IMPACT (44)).

Da der Patient bei der Erfassung des DSS eine direkte Rückmeldung seiner Schmerzempfindlichkeit gibt, ist die Erfassung der Krankheitsaktivität anhand des DSS patientenrelevant.

In der Studie OPAL BROADEN wurde die Dactylitis gemessen anhand des DSS als Veränderung zu Baseline nach 1 Monat, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Aus dem DSS wird die Anzahl der von Daktylitis betroffenen Finger und Zehen (digit score) abgeleitet und im vorliegenden Dossier als Komponente des CPDAI dargestellt. Als Einzelendpunkt wird der DSS gemäß der G-BA-Beratung vom 11. Januar 2018 lediglich ergänzend zum Schmerz und zur Funktionalität der Gelenke dargestellt (1). Eine Remission gemessen anhand des DSS liegt bei einem Wert von 0 vor. Als Komponente fließt der DSS in folgende Scores ein:

- CPDAI: Responderanalyse, ≤3 betroffene Finger oder Zehen
- PASDAS: Stetige Auswertung, in der Formel als 0,377*ln(DSS+1)

Da die Symptome mit den patientenrelevanten Endpunkten Schmerz bzw. Funktionalität der Gelenke direkt erhoben werden, wird der DSS somit nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

<u>Leeds enthesitis index (LEI)</u>

Die Enthesitis ist eine Entzündung der Sehnenansätze und Sehnenscheiden. Ungefähr 30 bis 50% der Patienten mit PsA zeigen einen Befall der Sehnenansätze und Sehnenscheiden (45).

Der LEI ist ein für die Enthesitis validiertes und sensitives Messinstrument (46, 47) und bewertet die Schmerzempfindlichkeit an sechs verschiedenen Stellen (linker und rechter lateraler Epikondylus, linker und rechter medialer Femurkondylus, linke und rechte Achilles-Sehne). Er ist ein Maß für das Vorliegen einer Enthesitis. Jede Stelle wird separat bewertet; 0=keine Schmerzen und 1=Schmerzen. Der Gesamtscore weist eine Spanne von 0 bis 6 auf. Ein höherer LEI steht für einen höheren Schweregrad der Enthesitis.

Da der Patient selbst Angaben über seine Schmerzempfindlichkeit macht und diese Beurteilung sich direkt im LEI widerspiegelt, ist dieser Endpunkt patientenrelevant. Als

Einzelendpunkt wird der LEI gemäß der G-BA-Beratung vom 11. Januar 2018 (1) lediglich ergänzend zum Schmerz und zur Funktionalität der Gelenke dargestellt.

In der Studie OPAL BROADEN wurde die Enthesitis gemessen anhand des LEI als Veränderung zu Baseline nach 1 Monat, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Als Komponente fließt der LEI in folgende Scores ein:

- CPDAI: Responderanalyse, ≤3 betroffene Sehnenansätze
- MDA: Responderanalyse, LEI ≤1
- PASDAS: Stetige Auswertung, in der Formel als 0,23*ln(LEI+1)

Da die Symptome mit den patientenrelevanten Endpunkten Schmerz bzw. Funktionalität der Gelenke direkt erhoben werden, wird der LEI nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

CRP

Der CRP-Wert ist ein Maß für die Aktivität der Entzündung. Er wird aus einer Blutprobe bestimmt und in der Regel in mg/L angegeben. Werte über 3 mg/L gelten als erhöht. Als Laborparameter ist er nicht direkt patientenrelevant, wird aber im vorliegenden Dossier dargestellt, da er eine Komponente mehrerer zusammengesetzter Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität ist.

In der Studie OPAL BROADEN wurde der CRP-Wert gemessen als Veränderung zu Baseline nach 2 Wochen, 1 Monat, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Als Komponente fließt der CRP-Wert in folgende Scores ein:

- DAS28-3 (CRP): Stetige Auswertung, angegeben in mg/L, in der Formel als 0,36*ln(CRP+1)
- ACR70: Responderanalyse, Verbesserung um ≥70%
- PSAJAI: Responderanalyse, Verbesserung um ≥30%, doppelt gewichtet
- DAREA/DAPSA: Stetige Auswertung, hier (anders als sonst üblich) angegeben in mg/dL, nicht gewichtet
- PASDAS: Stetige Auswertung, angegeben in mg/L, in der Formel als 0,102*ln(CRP+1)

Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI)

Eine Wirbelentzündung (Spondylitis) tritt bei 40 bis 51% der PsA-Patienten auf (48). Anders als bei der ankylosierenden Spondylitis (AS), in welcher bei allen Patienten eine axiale

Beteiligung vorliegt, die klinisch und radiologisch schwerwiegender ist, stellt sich das Krankheitsbild der axialen PsA als heterogener heraus. Bis heute gibt es keine klare Definition für die axiale PsA.

Die Bewertung der Krankheitsaktivität mit Hinblick auf eine spinale Beteiligung der PsA wird von der Assessment of Ankylosing Spondylitis (ASAS)-Arbeitsgruppe mit einem für die Spondyloarthritis entwickelten Messinstrument (49), dem Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), empfohlen.

Der BASDAI besteht aus sechs Fragen, die die fünf Symptome Fatigue, Spinalschmerz, Gelenkschmerz/Schwellung, schmerzhafte Bereiche und Morgensteifigkeit mit einbeziehen und vom Patienten jeweils mittels einer VAS beantwortet werden. Die Antworten werden zu einem Gesamtscore verrechnet, der Werte von null bis zehn annehmen kann. Dabei entsprechen höhere Werte einer höheren Krankheitsaktivität.

Der Patient berichtet selbst die von ihm wahrgenommenen Symptome. Anhand der Studie International Spondyloarthritis Interobserver Reliability Exercise (INSPIRE) wurde gezeigt, dass der BASDAI ebenfalls für die axiale Form der PsA eingesetzt werden kann (50, 51). Der BASDAI besitzt Konstruktvalidität; in PsA-Patienten zeigte sich eine signifikante Korrelation mit anderen subjektiven Krankheitsaktivitätsparametern, wie der globalen Einschätzung des Patienten und des Arztes zur Krankheitsaktivität (52). Die Eignung des BASDAI für die Bestimmung der Krankheitsaktivität der peripheren PsA ist nicht eindeutig geklärt (52, 53). Fernandez-Sueiro et al zeigten, dass die BASDAI-Scores einer axialen PsA mit denen einer AS vergleichbar sind, nicht aber mit denen einer peripheren PsA (52).

In der Studie OPAL BROADEN wurde der BASDAI gemessen als Veränderung zu Baseline nach 1 Monat, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Ab einem BASDAI von 4 ist von einer erhöhten Krankheitsaktivität auszugehen (26). PsA-Patienten werden als Responder klassifiziert, wenn sie einen BASDAI Score von ≤4 aufweisen.

Der BASDAI ist als alleiniges Messinstrument der Krankheitsaktivität einer PsA umstritten, da er nicht alle Facetten der Erkrankung (z. B. die periphere Gelenkbeteiligung) abbildet. Dennoch wird er als unterstützendes Instrument für die Beurteilung der Krankheitsaktivität angesehen. Im vorliegenden Dossier wird der BASDAI als Responderanalyse BASDAI ≤4 als Komponente des CPDAI dargestellt.

Ankylosing spondylitis quality of life (ASQOL)

Neben dem BASDAI wird für die Bewertung der Krankheitsaktivität und der Lebensqualität mit Hinblick auf eine spinale Beteiligung der PsA von der ASAS-Arbeitsgruppe der ASQOL empfohlen.

Der ASQOL wurde ursprünglich für AS-Patienten entwickelt und wird für Veränderungen der Krankheitsaktivität im Lauf der Erkrankung verwendet (54). Der ASQOL erfasst mit 18 Fragen zu alltäglichen Situationen die gesundheitsbezogene Lebensqualität von AS-Patienten. Jede Frage kann mit ja oder nein beantwortet werden. Für jede mit ja beantwortete Frage wird ein Punkt vergeben. Somit kann der ASQOL Werte zwischen 0 und 18 Punkten annehmen. Je höher die Punktzahl, umso geringer ist die Lebensqualität.

Für die AS ist der ASQOL mittlerweile in vielen Ländern validiert (55-57).

In der Studie OPAL BROADEN wurde der ASQOL gemessen als Veränderung zu Baseline nach 1 Monat, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Der ASQOL ist als alleiniges Messinstrument der Krankheitsaktivität und Lebensqualität einer PsA umstritten, da er zwar für die AS in vielen Ländern validiert ist, jedoch nicht für die PsA. Dennoch ist der ASQOL ein wichtiges unterstützendes Instrument für die Beurteilung der Krankheitsaktivität, insbesondere bei einer spinalen Beteiligung der PsA. Im vorliegenden Dossier wird der ASQOL als Responderanalyse als Komponente des CPDAI dargestellt. Dabei gilt bei einem ASQOL <6 die Funktion als normal.

Body surface area (BSA) - Betroffene Körperoberfläche

Die Beurteilung der von Psoriasis betroffenen Körperoberfläche wird separat anhand von vier Körperregionen durchgeführt: Kopf und Hals, obere Extremitäten, Rumpf (inklusive Achselhöhle und Leiste) und untere Extremitäten (inklusive Gesäß) (58).

Der prozentuale Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird nach der Handabdruck-Methode ermittelt, bei der die vollständig ausgebreitete Hand des Patienten (Handfläche, Finger und Daumen zusammen) ungefähr 1% der gesamten Körperoberfläche ausmacht.

Darauf basierend kann die Anzahl der „Handabdrücke“, die von psoriatischen Hautarealen betroffen sind, je nach Körperregion erfasst werden und zur Bestimmung der betroffenen Körperoberfläche (in %) herangezogen werden (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7 Bestimmung der Körperoberfläche (BSA) anhand des Handabdrucks

Körperregion	**Gesamtzahl der Handabdrücke in der Körperregion**	**Oberfläche der Körperregion (Äquivalent eines Handabdrucks)**
Kopf und Hals	10	10%
Obere Extremitäten	20	5%
Rumpf (inkl. Achselhöhlen und Leisten)	30	3,33%
Untere Extremitäten (inkl. Gesäß)	40	2,5%

Die betroffene Körperoberfläche (in %) setzt sich aus den summierten Anteilen der einzelnen Körperregionen, die unterschiedlich gewichtet werden, zusammen:

BSA (%)=0,1Sh+0,2Su+0,3St+0,4Sl

S=betroffene psoriatische Körperoberfläche, h=Kopf (head) und Hals, u=obere Extremitäten (upper limbs), t=Rumpf (trunk), l=untere Extremitäten (lower limbs)

Das Ergebnis kann Werte zwischen 0 und 100% annehmen. Höhere Werte entsprechen einer größeren betroffenen Oberfläche.

Das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche wird vom Patienten direkt wahrgenommen und ist daher patientenrelevant.

In der Studie OPAL BROADEN wurde der Endpunkt BSA als Veränderung zu Baseline nach 1 Monat, 3, 6, 9und 12 Monaten analysiert.

In dem vorliegenden Dossier wird der BSA als Responderanalyse als der Anteil der Patienten mit einem BSA ≤3% im Rahmen der MDA zu Monat 12 dargestellt.

Dermatology life quality index (DLQI)

Der DLQI ist ein allgemeiner dermatologischer Fragebogen und wurde dazu entwickelt, die Einschränkung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen zu erfassen (59).

Die zehn Fragen des DLQI zielen darauf ab, den Effekt der Hautsymptomatik auf die Lebensqualität des Patienten einzuordnen, inklusive deren Einfluss auf das Arbeitsleben, die Freizeitaktivitäten, persönliche Beziehungen und emotionale Belastungen.

Die Antwortmöglichkeiten basieren auf einer 4-Punkte Skala (“not at all“=überhaupt nicht, “a little“=wenig, “a lot“=viel und “very much“=sehr viel) die mit den Werten 0, 1, 2 und 3 korrespondieren. Eine weitere Antwortmöglichkeit ist “not relevant“. Der DLQI kann Werte zwischen 0 und 30 annehmen, Dabei entsprechen höhere Werte einer niedrigeren Lebensqualität.

Der Fragebogen wurde bereits in 33 verschiedenen dermatologischen Erkrankungen angewendet (26, 59) und ist ein für die Psoriasis validiertes und verlässliches Messinstrument (26, 59, 60). Die minimale Veränderung des DLQI zum Ausgangswert, die einen klinisch relevanten Effekt (MCID) zeigt, beträgt 2,3 bis 5,7 Punkte (60). Er ist ebenfalls für die PsA anwendbar (61).

In der Studie OPAL BROADEN wurde der DLQI gemessen als Veränderung zu Baseline nach 1 Monat, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Der DLQI ist als alleiniges Messinstrument der Krankheitsaktivität und Lebensqualität einer PsA umstritten, da er nicht explizit in der PsA validiert wurde. Dennoch ist der DLQI ein wichtiges unterstützendes Instrument für die Hautsympotmatik. Im vorliegenden Dossier wird der DLQI als Responderanalyse DLQI ≤10 als Komponente des CPDAI dargestellt.

Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt (PhysGA-Arthritis, gemessen mittels VAS)

Messinstrumente, die auf der globalen Einschätzung des Arztes basieren, wurden ursprünglich dazu entwickelt, den Behandlungserfolg eines Wirkstoffs in klinischen Studien zu messen (62).

Für die Gesamteinschätzung der Arthritis erfolgte eine globale Beurteilung durch einen verblindeten Arzt, die anhand einer 100-mm visuellen Analogskala (visual analogue scale, VAS) zum Zeitpunkt der Visite dokumentiert wurde. Die Evaluierung ("very good"=sehr gut bis "very poor"=sehr schlecht) erfolgte unabhängig von der Einschätzung des Patienten anhand der Krankheitssymptomatik, der funktionellen Kapazität und der körperlichen Untersuchung.

Das Ergebnis kann Werte zwischen 0 und 100 mm annehmen. Höhere Werte entsprechen einer höheren Krankheitsaktivität.

Als Einzelendpunkt wird die globale Einschätzung durch einen Arzt gemäß der G-BA-Beratung vom 11. Januar 2018 (1) als nicht patientenrelevant gesehen, da diese mit der Einschätzung des Patienten korrelieren muss.

In der Studie OPAL BROADEN wurde die PhysGA-Arthritis gemessen als Veränderung zu Baseline nach 2 Wochen, 1 Monat, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Im vorliegenden Dossier wird die PhysGA-Arthritis als Komponente folgender Endpunkte dargestellt:

- ACR70: Responderanalyse, Verbesserung um ≥70%
- PsARC: Responderanalyse, Verbesserung um ≥20%
- PsAJAI: Responderanalyse, Verbesserung um ≥30%, doppelt gewichtet

Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der PsA durch den Arzt (PhysGA-PsA, gemessen mittels VAS)

Für die Gesamteinschätzung der Arthritis erfolgte eine globale Beurteilung durch einen verblindeten Arzt, die anhand einer 100-mm VAS zum Zeitpunkt der Visite dokumentiert wurde. Bei der Einschätzung der PsA beurteilt der Arzt jedes Symptom, das in Zusammenhang mit einer PsA steht, wie Arthritis, Psoriasis, Enthesitis, Daktylitis oder Spondylitis und gibt eine Gesamteinschätzung zur Aktivität der PsA ("not active at all"=überhaupt nicht aktiv bis hin zu "extremely active"=extrem aktiv).

Das Ergebnis kann Werte zwischen 0 und 100 mm annehmen. Höhere Werte entsprechen einer höheren Krankheitsaktivität.

Auch für das Gesamtbild des Schweregrades der PsA ist die Einschätzung des Arztes wichtig und liefert zusätzliche, wertvolle Informationen. Dennoch wird die globale Einschätzung durch einen Arzt gemäß der G-BA-Beratung vom 11. Januar 2018 (1) als nicht patientenrelevant gesehen, da diese mit der Einschätzung des Patienten korrelieren muss.

In der Studie OPAL BROADEN wurde die PhysGA-PsA gemessen als Veränderung zu Baseline nach 1 Monat, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Im vorliegenden Dossier wird die PhysGA-PsA als stetige Auswertung, in der Formel als 0,18*√ VAS, als Komponente des PASDAS dargestellt.

Morbidität – rheumatologische Endpunkte

Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke (TJC68; n von 68 bzw. SJC66; n von 66)

Zur Ermittlung der Anzahl der betroffenen Gelenke werden vom Arzt 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und mit Ausnahme der Hüftgelenke auch auf Schwellung geprüft (26).

Der TJC68 kann Werte von 0-68 und der SJC66 Werte von 0-66 einnehmen, wobei höhere Werte einer höheren Anzahl betroffener Gelenke entsprechen.

Gelenkentzündungen und die damit einhergehenden Symptome Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung sind Symptome, die der Patient unmittelbar wahrnimmt und die sein Wohlbefinden beeinträchtigen. Sie sind daher direkt patientenrelevant und wurden auch vom G-BA in früheren Verfahren zur Nutzenbewertung in der Indikation rheumatoide Arthritis herangezogen (11, 12, 14). Dabei wurden vereinfachte Scores bewertet, die nur jeweils 28 Gelenke betrachten (TJC28, SJC28). Allerdings führt bei Patienten mit PsA die Erhebung von nur 28 Gelenken oft zu ungenauen Ergebnissen (41, 42). Daher werden TJC28 und SJC28 hier nur ergänzend als Komponente des DAS28-3 (CRP) dargestellt. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden TJC68 und SJC66 herangezogen.

In der Studie OPAL BROADEN wurde der TJC68 bzw. der SJC66 als Veränderung zu Baseline nach 2 Wochen, 1 Monat, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

In dem vorliegenden Dossier wird die Veränderung gegenüber Baseline zu Monat 12 dargestellt. Des Weiteren gehen sowohl der TJC68 als auch der SJC66 als Einzelkomponenten in folgende Krankheitsaktivitätsscores ein:

- ACR70: Responderanalyse, Verbesserung um ≥70%
- PsARC: Responderanalyse, Verbesserung um ≥30%

- PsAJAI: Responderanalyse, Verbesserung von TJC68 UND SJC66 um ≥30%, doppelt gewichtet
- DAREA/DAPSA: Stetige Analyse, nicht gewichtet
- CPDAI: Responderanalyse, ≤4 betroffene Gelenke
- MDA: Responderanalyse, TJC68 ≤1 bzw. SJC66 ≤1
- PASDAS: Stetige Analyse, in der Formel als 0,048*ln(TJC+1) bzw. 0,101*ln(SJC+1)

Arthritis-Schmerz (PAAP, Patient's assessment of arthritis pain gemessen mittels VAS)

Der durch die Arthritis verursachte Schmerz wird vom Patienten mittels einer VAS eingeschätzt. Das Ergebnis kann Werte zwischen 0 und 100 mm annehmen. Höhere Werte entsprechen schwereren Schmerzen.

Der Schmerz wird vom Patienten unmittelbar wahrgenommen und vom Patienten selber eingeschätzt. Dieser Endpunkt ist daher unmittelbar patientenrelevant und wird auch vom G-BA zur Nutzenbewertung herangezogen (11, 12).

In der Studie OPAL BROADEN wurde der PAAP als Veränderung zu Baseline nach 2 Wochen, 1 Monat, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

In dem vorliegenden Dossier werden stetige Analysen des Arthritis-Schmerz zu Monat 12 dargestellt. Des Weiteren geht der Endpunkt Arthritis-Schmerz als Einzelkomponente in folgende Krankheitsaktivitätsscores ein.

- ACR70: Responderanalyse, Verbesserung um ≥70%
- PsAJAI: Responderanalyse, Verbesserung um ≥30%, einfach gewichtet
- DAREA/DAPSA: Stetige Analyse, nicht gewichtet
- MDA: Responderanalyse, VAS ≤15

Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (PtGA-Arthritis, gemessen mittels VAS)

Der PtGA-Arthritis ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei der der Patient auf einer VAS die Frage nach dem aktuellen Befinden, bezogen auf die Arthritis, auf einer Skala von 0 (sehr gut) bis 100 (sehr schlecht) beurteilt. Das Ergebnis kann Werte zwischen 0 und 100 mm annehmen. Höhere Werte entsprechen einer höheren Krankheitsaktivität.

Es handelt sich um ein validiertes Instrument in der rheumatoiden Arthritis (63). Die Auswirkung der Krankheitsaktivität wird vom Patienten erfahren und beurteilt und ist somit unmittelbar patientenrelevant. Auch laut G-BA-Beratung vom 11. Januar 2018 ist die Erfassung der Krankheitsaktivität als patientenrelevant einzustufen (1) und wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA anerkannt (11, 12, 14).

In der Studie OPAL BROADEN wurde der PtGA-Arthritis als Veränderung zu Baseline nach 2 Wochen, 1 Monat, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

In dem vorliegenden Dossier werden stetige Analysen des PtGA-Arthritis zu Monat 12 dargestellt. Des Weiteren geht der Endpunkt PtGA-Arthritis als Einzelkomponente in folgende Krankheitsaktivitätsscores ein:

- ACR70: Responderanalyse, Verbesserung um ≥70%
- PsARC: Responderanalyse, Verbesserung um ≥20%
- PsAJAI: Responderanalyse, Verbesserung um ≥30%, einfach gewichtet
- DAREA/DAPSA: Stetige Analyse, nicht gewichtet
- MDA: Responderanalyse, VAS ≤20

Patient's global joint and skin assessment (PGJS, gemessen mittels VAS)

Das PGJS ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei der der Patient auf jeweils einer VAS die Frage nach dem Befinden in der letzten Woche, bezogen auf die PsA, die Arthritis und die Psoriasis, auf einer Skala von 0 (hervorragend) bis 100 (schlecht) beurteilt (64). Das Ergebnis kann für jede der drei Fragen Werte zwischen 0 und 100 mm annehmen. Höhere Werte entsprechen einer höheren Krankheitsaktivität.

Die drei Skalen geben die vom Patienten selbst berichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität wieder. Der PJGS ist daher direkt patientenrelevant.

In der Studie OPAL BROADEN wurde der PGJS als Veränderung zu Baseline nach 1 Monat, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

In dem vorliegenden Dossier werden stetige Analysen der drei VAS des PGJS zu Monat 12 dargestellt. Des Weiteren geht das Ergebnis der VAS für die PsA als PtGA-PsA als stetige Analyse, in der Formel 0,159*√ VAS in den Endpunkt PASDAS ein.

Morbidität – dermatologische Endpunkte

Psoriasis area and severity index (PASI)

Der PASI (65) erfasst die Ausbreitung und den Schweregrad der psoriatischen Hautläsionen. Dazu wird der Körper in vier Regionen unterteilt (Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten) und die Hautläsionen in diesen Regionen untersucht. In diesen Score gehen vor allem der Anteil der befallenen Körperfläche (BSA) sowie die Kriterien Rötung, Schichtdicke und Schuppung ein.

Der PASI wird wie folgt ermittelt:

$$PASI=0,1*Ah*(Eh+Ih+Sh)+0,2*Au*(Eu+Iu+Su)+0,3*At*(Et+It+St)+0,4*Al*(El+Il+Sl)$$

Die betroffene Fläche (A) wird getrennt für Kopf (h=head) Rumpf (t=trunc), obere/untere Extremitäten (u=upper and l=lower limbs) bestimmt. Dabei wird eine numerische Skala verwendet (0=keine Beteiligung, 1= <10%, 2=10 bis <30%, 3=30 bis <50%, 4=50 bis <70%, 5=70 bis <90% und 6=90-100%). Im dermatologischen Teil werden Erythem (E=erythema), Infiltration (I=infiltration) und Schuppung (S=scaling) mit einer Skala von 0 (keine Beteiligung) bis 4 (sehr stark ausgeprägt) bewertet. Der Kopf wird mit 0,1, die oberen Extremitäten mit 0,2, der Rumpf mit 0,3 und die unteren Extremitäten mit 0,4 gewichtet.

Der PASI-Score nimmt Werte zwischen 0 und 72 Punkten an, wobei ein höherer Wert auf einen stärkeren Psoriasis-Befall hindeutet.

Zum einen wird der PASI zur Beurteilung des Schweregrades verwendet, zum anderen dient das sogenannte PASI-Ansprechen der Feststellung von Behandlungserfolgen. Zur Ermittlung des PASI-Ansprechens wird der PASI-Wert in bestimmten Zeitabständen gemessen. Die Verbesserung der Psoriasis-Symptome wird anschließend in Prozent ermittelt. Eine vollkommen symptomfreie Haut entspricht einem PASI100-Ansprechen, also eine vollständige klinische Remission. Dieser PASI-Wert darf folglich nicht mit der oben beschriebenen Schweregradmessung und der PASI-Punkteskala von 0 bis 72 verwechselt werden. Der Rückgang der Hautveränderungen um mindestens 75% der ursprünglichen PASI-Messung wird demnach als PASI75-Ansprechen bezeichnet. Derzeit gilt in klinischen Studien eine mindestens 75-prozentige Reduktion des PASI (PASI75) als klinisch und für den Patienten relevanter Parameter für die Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels (66-68).

Da bei der PsA die dermatologische Komponente der Erkrankung signifikant zur Krankheitslast beiträgt, ist die Patientenrelevanz der erhobenen Zielgröße auch in diesem Anwendungsgebiet gewährleistet. Der G-BA erkennt den PASI75 in seinen Beschlüssen über die Nutzenbewertungen in der Indikation Psoriasis als patientenrelevanten Endpunkt an (69-71). Die Besserung des Hautbeschwerdebildes gilt als patientenrelevantes Therapieziel in der Behandlung der Psoriasis vulgaris, welches anhand einer Reduktion des PASI dargestellt werden kann. Es hat sich gezeigt, dass eine PASI-75-Antwort meist mit einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, gemessen als Verbesserung des DLQI, einhergeht (66, 72). Der PASI75 ist daher ein für die PsA anerkannter patientenrelevanter Endpunkt.

In der Studie OPAL BROADEN wurde das PASI75-Ansprechen sowie die Veränderung des PASI zu Baseline nach 1 Monat,3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

In dem vorliegenden Dossier wird der PASI100 (Remission) und der PASI75-(Ansprechen) zu Monat 12 dargestellt. Des Weiteren geht der PASI als Einzelkomponente in folgende Krankheitsaktivitätsscores ein.

- CPDAI: Responderanalyse, PASI ≤10
- MDA: Responderanalyse, PASI ≤1

Nail psoriasis severity index (NAPSI)

Aktuelle Erhebungen zeigen, dass bei bis zu 70% der Psoriasis-Patienten neben der Haut auch die Nägel von Psoriasis betroffen sind (Nagel-Psoriasis) (73).

Der NAPSI-Score wurde zur Objektivierung und Verlaufsbeobachtung eingeführt und wird zur Einschätzung des Therapieerfolgs einer psoriatischen Nagelbeteiligung in klinischen Studien eingesetzt (26, 74).

Zur Berechnung des NAPSI wird jeder Nagel in vier Quadranten eingeteilt (74). Die jeweils vorhandenen Läsionen von Nagelmatrix und Nagelbett eines Nagels werden getrennt gezählt. Jeder Quadrant erhält dann wiederum einen Score von 1 für Zeichen eines Matrix- und 1 für Zeichen des Nagelbettbefalls. Jeder Quadrant eines Nagels kann somit 2 Punkte zur Maximalpunktzahl beitragen. Die Werte des NAPSI bewegen sich pro Nagel demnach zwischen 0 und 8 bzw. bei Betrachtung aller Nägel zwischen 0 und 80 (nur Fingernägel) und zwischen 0 und 160 bei Einbeziehung sowohl Finger- als auch Fußnägel (74). Niedrigere Werte spiegeln eine geringere Ausprägung wider. Das von Rich et al. entwickelte Verfahren wurde durch eine zweite Arbeitsgruppe untersucht und ihre Anwendbarkeit bestätigt (74, 75). Für PsA wird hauptsächlich die Betrachtung eines einzelnen Nagels („Zielfinger“) verwendet (26), wobei der zu Beginn am schlimmsten betroffene Nagel zu Beginn der Studie (Ausgangswert) identifiziert und während der Studiendauer beobachtet wird.

Durch die Beschränkung auf die Untersuchung eines Zielfingers kann der NAPSI Werte zwischen 0 und 8 annehmen, wobei ein höherer Wert eine schwerere Nagelbeteiligung bedeutet.

Durch die Nagel-Psoriasis können funktionelle Störungen und Schmerzen auftreten, die auch die berufliche Tätigkeit der Patienten einschränken können (76). Diese sichtbaren psoriatischen Manifestationen bedeuten für die betroffenen Patienten einen zusätzlichen Leidensdruck. Die an den Händen sichtbare Lokalisation der Psoriasis kann weiter zu Stigmatisierung und damit zusätzlicher psychischer Belastung der Patienten führen (76, 77). Die Nagel-Psoriasis beeinträchtigt nicht nur die Lebensqualität erheblich, es besteht auch eine enge Korrelation zur Gelenkbeteiligung der Psoriasis. So gilt der Nagelbefall als deutlicher Prädiktor späterer Gelenkmanifestationen (77). Die Nagelbeteiligung stellt somit eine weitere Komplikation der Psoriasis dar und ist zudem mit einem hohen physischen und psychischen Leidensdruck des Patienten verbunden. Der NAPSI stellt eine sehr gut reproduzierbare Skala zur Bewertung und Verbesserung der Nagelbeteiligung dar und ist somit als eindeutig patientenrelevanter Endpunkt zu sehen.

In der Studie OPAL BROADEN wurde das NAPSI75-Ansprechen nach 1 Monat, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

In dem vorliegenden Dossier wird der NAPSI100 (Remission) und der NAPSI75 (Ansprechen) zu Monat 12 dargestellt.

Juckreiz (ISI, itch severity index)

In der Studie OPAL BROADEN wurde der Juckreiz mittels des ISI ermittelt, einer numeric rating scale (NRS) mit den Werten 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster möglicher Juckreiz). Der Patient sollte auf dieser NRS die Schwere des schlimmsten Juckreizes der letzten 24 Stunden kennzeichnen.

Der ISI kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen, wobei ein höherer Wert einen schwereren Juckreiz bedeutet.

Juckreiz ist ein Symptom, das der Patient selber wahrnimmt und berichtet, und daher direkt patientenrelevant. Die Messung des Juckreizes mittels NRS ist in der Psoriasis validiert und eine minimal important difference (MID) von ≥4 Punkten als klinisch relevant beschrieben (78). Auch der G-BA erkennt den Juckreiz als patientenrelevant und die MID von ≥4 Punkten als valide an (71).

In der Studie OPAL BROADEN wurde der ISI als Veränderung zu Baseline nach 1 Monat, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

In dem vorliegenden Dossier werden sowohl stetige als auch Responderanalysen des ISI zu Monat 12 dargestellt. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit dem Schwellenwert Verbesserung um ≥4 Punkte durchgeführt.

Funktionsstatus

Körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI)

Der HAQ (health assessment questionnaire) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Behinderung durch eine entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung (79). Der vom Patienten selbst ausgefüllte Fragebogen erfasst die körperliche Funktionsfähigkeit mit 20 Fragen zu acht Bereichen des alltäglichen Lebens: Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen, weitere Tätigkeiten. Es wird dabei jeweils auf einer Skala von 0 bis 3 unterschieden, ob die Tätigkeiten ohne Schwierigkeiten verrichtet werden können (Skalenwert 0=keine Behinderung), mit Mühe verrichtet werden können, mit fremder Hilfe verrichtet werden können oder gar nicht verrichtet werden können (Skalenwert 3=hohe Behinderung) (80). Der HAQ-Behinderungsindex (functional disability index ([DI]) ist der Mittelwert aus den höchsten Zahlenwerten, die jeweils für die acht unterschiedlichen Bereiche angegeben wurden.

Der HAQ-DI kann Werte zwischen 0 und 3 annehmen, wobei höhere Werte eine schwerere Behinderung bedeuten.

Der HAQ-DI ist ein zuverlässiges und validiertes Instrument zur Bewertung der von den Patienten berichteten Ergebnisse. Er wurde innerhalb der Rheumatologie entwickelt, wird jedoch bei PsA zur Beurteilung der Krankheitsaktivität routinemäßig eingesetzt (22, 81, 82).

Der Einsatz in verschiedenen Indikationen inklusive der hierfür eventuell notwendigen Anpassungen beeinflusst dabei nicht dessen Verlässlichkeit und Validität (83). Vielmehr sollte er als ein allgemein gültiges Messinstrument für patientenrelevante Punkte wie Tod, Invalidität, Nebenwirkungen, Beschwerden und ökonomische Kosten angesehen werden, welche wiederum nicht krankheitsspezifisch sind (83). Der HAQ-DI hat in diversen Studien seine Validität wiederholt bewiesen (84) und wird daher als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

In der Studie OPAL BROADEN wurde der HAQ-DI als Veränderung zu Baseline nach 2 Wochen, 1 Monat, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Eine Verbesserung um ≥0,131 Punkte entspricht einer wahrnehmbaren Verbesserung des Krankheitsstatus bei PsA-Patienten (85). Dieser Wert entspricht ungefähr der MID für Verbesserungen von 0,09 Punkten in der rheumatoiden Arthritis (85, 86) und von 0,136 Punkten in der ankylosierenden Spondylitis (85, 87). In früheren Bewertungsverfahren zur rheumatoiden Arthritis wurde eine Verbesserung um 0,22 Punkte als valide anerkannt (11, 14, 88). Da der HAQ-DI vorrangig die Auswirkungen der Gelenksymptomatik auf den Funktionsstatus misst, wird von einer Übertragbarkeit des Schwellenwertes von 0,22 Punkten von der rheumatoiden Arthritis auf die PsA ausgegangen. In dem vorliegenden Dossier wird der HAQ-DI daher als Anteil der Patienten, die zu Monat 12 eine Verbesserung um ≥0,22 erfahren haben, dargestellt. Ergänzend wird der Schwellenwert ≥0,35 dargestellt, um auch relevante Veränderungen abzubilden, die auch zu einer höheren Patientenzufriedenheit führen (26).

Außerdem fließt der HAQ-DI als Einzelkomponente in folgende Krankheitsaktivitätsscores ein:

- ACR70: Responderanalyse, Verbesserung um ≥70%
- PsAJAI: Responderanalyse, Verbesserung um ≥30%, einfach gewichtet
- CPDAI: Responderanalyse, HAQ-DI <0,5 entspricht normaler Funktion
- MDA: Responderanalyse, HAQ-DI ≤0,5

<u>Fatigue, gemessen anhand des functional assessment of chronic illness therapy–fatigue (FACIT-F)</u>

Fatigue ist ein wichtiges Symptom bei Patienten mit PsA (89). Der FACIT-F besteht aus 13 Fragen, die auf einer Skala von 0 bis 4 beantwortet werden (90).

Der FACIT-F kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen, wobei höhere Werte eine geringere Fatigue bedeuten.

In mehreren Validierungsstudien hat sich erwiesen, dass FACIT-Fragebögen in angemessenem Umfang Augenscheinvalidität, Inhaltsvalidität, Konstruktvalidität, prognostische Validität, Zuverlässigkeit und Sensibilität besitzen (91). Studien zeigten, dass Veränderungen in Fatigue Veränderungen in der Krankheitsaktivität wiederspiegeln (92).

Fatigue wird direkt vom Patienten erfahren und beurteilt und ist somit unmittelbar patientenrelevant. Der FACIT-F ist ein zuverlässiges, valides und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung der Fatigue der Patienten mit PsA (90).

In der Studie OPAL BROADEN wurde der FACIT-F als Veränderung zu Baseline nach 1 Monat, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Bei der rheumatoiden Arthritis liegt die MCID bei 3-4 Punkten und wurde auch bei Patienten mit PsA verwendet, um klinisch bedeutsame Veränderungen der Ermüdung zu erfassen (93). Für die rheumatoide Arthritis wurde eine MCID ≥4 Punkte bereits in früheren Bewertungsverfahren des G-BA anerkannt (11, 14). In dem vorliegenden Dossier werden vom FACIT-F sowohl stetige Analysen als auch Responderanalysen (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥4 Punkte) zu Monat 12 dargestellt.

Gesundheitszustand

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der EQ-5D ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument, welches von der EuroQoL-Forschungsgruppe zur Erfassung des Gesundheitsstatus entwickelt wurde (94, 95). Der EQ-5D kann bei einer Vielzahl an Indikationen im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen eingesetzt werden und ist für zahlreiche Länder und einige chronische Erkrankungen spezifisch validiert. Er besteht aus dem deskriptiven Anteil in Form eines Fragebogens und einer VAS. Im Fragebogen sollen die Patienten Angaben zu ihrem aktuellen Gesundheitsstatus in den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Ängste/Depressionen machen. Bei der EQ-5D VAS können die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala im Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) einschätzen (95).

Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 mm annehmen. Höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

Als generisches Instrument wurde der EQ-5D nicht für spezielle Indikationen validiert, kann jedoch im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen universell als standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus angewendet werden, ist für zahlreiche Länder spezifisch validiert und zählt auf dem Gebiet der generischen Instrumente zu den weltweit am häufigsten angewendeten (96). In dem vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Resultate der EQ-5D VAS zur Dokumentation des Gesundheitszustands der behandelten Patienten herangezogen.

In der Studie OPAL BROADEN wurde der EQ-5D VAS als Veränderung zu Baseline nach 1 Monat, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

In dem vorliegenden Dossier wird der EQ-5D VAS als stetige Analyse zu Monat 12 dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form 36 Version 2 Health Survey (SF-36v2) akut

Der SF-36-Gesundheitsfragebogen ist ein generisches und validiertes Instrument zur Messung des Gesundheitszustands, welcher ursprünglich im Rahmen der Beobachtungsstudie Medical Outcomes Study (MOS) entwickelt wurde (95, 97, 98). Der SF-36 wurde weltweit bei einer Vielzahl an medizinischen Interventionen und Indikationen eingesetzt (99). Er umfasst 36 Fragen zu acht Domänen, welche wiederum zur Berechnung von Summenskalen zum körperlichen (physical component summary, PCS) und mentalen (mental component summary, MCS) Gesundheitsstatus zusammengefasst werden können:

Tabelle 4-8 Domänen und Summenskalen des SF-36

Domäne	**Summenskala**
Körperliche Funktionsfähigkeit Körperliche Rollenfunktion Körperliche Schmerzen Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	PCS
Vitalität Soziale Funktionsfähigkeit Emotionale Rollenfunktion Psychisches Wohlbefinden	MCS
MCS: Mental component summary; PCS: Physical component summary	

Bei der Version 2 handelt es sich um eine Weiterentwicklung der ursprünglichen Form des SF-36, wobei insbesondere Wortlaut und Antwortmöglichkeiten des Fragebogens überarbeitet wurden. Dadurch wurden der SF-36 anwendungsfreundlicher und besser verständlich und die Ergebnisse über unterschiedliche Sprachen und kulturelle Einflüsse hinweg besser vergleichbar. Die Standardabweichung dieses Messinstruments konnte deutlich reduziert und die Präzision dadurch erhöht werden (99).

Die einzelnen Domänen und Komponentenscores haben jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100. Je höher der Wert, desto besser ist die Lebensqualität (99).

Der SF-36 ist der in klinischen Studien zur PsA am häufigsten verwendete generische Lebensqualitätsfragebogen (26, 100). Der SF-36 wurde für die Indikation PsA validiert (100, 101). Die Domänen des SF-36 korrelierten insbesondere mit klinischen Werten zu Funktionsfähigkeit, Schmerz und arthritischen Veränderungen sowie zum Schweregrad der Erkrankung (26, 102).

In der Studie OPAL BROADEN wurde der SF-36 (PCS und MCS) als Veränderung zu Baseline nach 1 Monat, 3, 6, 9 und 12 Monaten analysiert.

Für die beiden Komponentenscores wurde eine MCID von ≥2,5 Punkten definiert (103). Diese wurde jedoch vom G-BA in der rheumatoiden Arthritis als nicht valide angesehen (11). Der G-BA sieht für die Komponentenscores eine MID von ≥5 als geeignet an (12). Im vorliegenden Dossier wird daher der SF-36 (PCS und MCS) als Anteil der Patienten, die zu Monat 12 eine Verbesserung um ≥5 Punkte erfahren haben, dargestellt. Außerdem geht der PCS des SF-36 als stetige Analyse, in der Formel 0,253*√SF-36–PCS, in den PASDAS ein.

Unerwünschte Ereignisse

Die Darstellung der auftretenden unerwünschten Ereignisse (nach Sozialgesetzbuch [SGB] V) während der Behandlung bzw. in einem definierten Nachbeobachtungszeitraum wird vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als „Ermittlung des Schadens medizinischer Interventionen“ bezeichnet. Der Nachweis der Verringerung der Nebenwirkungen gilt generell als eine Verminderung der Morbidität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (4). Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten Effekt. Der G-BA benennt ausführlich die darzustellenden Kategorien der Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) (1), die wegen der Tatsache, dass der Patient sie erlebt und berichtet, unmittelbar patientenrelevant sind.

Die Auswahl der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte anhand der Angaben in der Fachinformation und des Risk Management Plans des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib bzw. den jeweiligen Fachinformationen der zVT.

Nicht im Dossier dargestellte Endpunkte

Folgende in der Studie OPAL BROADEN erfasste Endpunkte sind nicht patientenrelevant und keine Komponenten zusammengesetzter Scores. Sie werden daher im vorliegenden Dossier nicht dargestellt:

- Radiologische Progression anhand des modified total sharp score (mTSS)
- Work Limitations Questionnaire
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis durch den Arzt
- PsA healthcare resource utilization questionnaire

Ebenfalls nicht dargestellt wurde der spondyloarthritis research consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index, da die Enthesitis schon durch den Endpunkt Arthritis-Schmerz abgedeckt ist und der SPARCC auch keine Komponente eines zusammengesetzten Scores ist.

Dargestellte Effektschätzer

Als Effektschätzer auf Studienebene wird für dichotome Endpunkte (z. B. Responderanalysen, Verträglichkeitsendpunkte) das Relative Risiko (RR, nicht adjustiert mit Normalverteilungsapproximation) inklusive des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) und des p-Werts berichtet. Zudem werden für alle dichotomen Endpunkte auf Ebene der Gesamtstudienpopulation das odds ratio (OR) (nicht adjustiert mit Normalverteilungsapproximation) sowie die absolute Risikodifferenz (nicht adjustiert mit Normalverteilungsapproximation) jeweils inklusive 95%-KI und des p-Werts angegeben. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand des RR statt. Im Falle, dass in mindestens einer Behandlungsgruppe keinerlei Ereignisse bezüglich des betrachteten Endpunkts aufgetreten sind, wird 0,5 als Kontinuitätskorrektur zu den betreffenden Zellen addiert.

Als Effektschätzer für stetige Wirksamkeitsendpunkte werden MWD und Hedges' g inklusive des zugehörigen 95%-KI und des p-Werts berichtet. Wenn für kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, auf individueller Ebene validierte Relevanzschwellen bekannt sind, werden diese Endpunkte dichotomisiert und als Responderanalysen mittels RR (und OR bzw. absoluter Risikodifferenz [ARD] auf Ebene der Teilpopulationen) ausgewertet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[7] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt

[7] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*

werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[9] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich eine RCT für die Darstellung des Zusatznutzens eingeschlossen werden konnte.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

---

[8] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[9] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Für binäre Endpunkte wird in der primären Analyse für diese Nutzenbewertung Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz (non-responder imputation) ausgewertet, der auch im statistischen Analyseplan der Studie OPAL BROADEN geplant war und im Studienbericht dargestellt wurde. Bei diesem (konservativen) NRI-Ansatz werden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder gezählt. Als Sensitivitätsanalysen werden für ausgewählte Endpunkte zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (im clinical study report [CSR] enthalten), mit last observation carried forward (LOCF)-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte (MMRM ohne Imputation; im CSR enthalten) mit autoregressiver (AR1) Kovarianz-Struktur für alle Behandlungsgruppen (mit den festen Faktoren Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung*Visite) dargestellt.

Für die MWD der stetigen Wirksamkeitsendpunkte wird in der primären Analyse für diese Nutzenbewertung gemäß dem observed data Ansatz (keine Imputation) ausgewertet. Als Sensitivitätsanalyse werden für ausgewählte Endpunkte zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM ohne Imputation; im CSR enthalten) mit unstrukturierter Kovarianz-Struktur für alle Behandlungsgruppen (mit den festen Faktoren Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung*Visite, Region und Baseline-Wert) und eine ANCOVA (analysis of covariance) unter der Verwendung der LOCF-Methode (mit den festen Effekten Behandlung, Region und Baseline-Wert) durchgeführt. Bei stetigen Endpunkten, welche mittels komplexer Skalen operationalisiert werden (kombinierte Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität), erfolgt die Relevanzbewertung mittels Hedges' g und der Irrelevanzschwelle von 0,2. Demnach wird ein Effekt als klinisch relevant bewertet, falls der Effektschätzer Hedges' g und das zugehörige 95%-KI vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle liegen. Für stetige Endpunkte, welche eindeutig klinisch interpretierbar sind, erfolgt die Relevanzbewertung anhand der MWD.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie

sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Anschluss werden die im Modul 4A dargestellten Subgruppenanalysen beschrieben. Folgende Subgruppen wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte analysiert:

- Alter (<60 / ≥60 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Region (Westeuropa, Russland und Osteuropa und Rest der Welt)
- Schweregrad nach PASDAS (≤3,2; >3,2 bis 5,4; ≥5,4) (aufgrund der geringen Fallzahl innerhalb der Subgruppe PASDAS ≤3,2 wurden für die Subgruppe keine Subgruppenanalysen durchgeführt)

Die Merkmale Alter, Geschlecht und Schweregrad sind laut Verfahrensordnung des G-BA gefordert. Zusätzlich werden potenzielle geografische Unterschiede durch den Faktor „Region“ untersucht.

Für das Merkmal Alter wurde für die Subgruppenanalyse ein Trennpunkt von 60 Jahren gewählt. Im Statistischen Analyseplan (SAP) war eine Einteilung in die Kategorien <65 Jahre und ≥65 Jahre präspezifiziert. Insgesamt waren jedoch im Tofacitinib-Arm nur 11,2% der Patienten und im Adalimumab-Arm 6,6% der Patienten 65 Jahre oder älter. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl in beiden Studienarmen wäre keine valide Subgruppenanalyse möglich gewesen. Aus diesem Grund wurde von der präspezifizierten Einteilung abgewichen.

Für die Einteilung des Merkmals Region wurde ebenfalls von der präspezifizierten Kategorisierung im SAP abgewichen. In der Subgruppe Rest der Welt (Taiwan und Mexiko) waren nur wenige Patienten vorhanden (Tofacitinib: 5,6%, Adalimumab: 5,7%). Daher wurden die präspezifizierten Kategorien Australien, Rest der Welt und USA und Kanada zusammengelegt. Für die Kategorisierung des Merkmals Schweregrad nach PASDAS wurde der Trennpunkt 5,4 gewählt. Ursprünglich wurde eine Einteilung in ≤3,2; >3,2 bis 5,4; ≥5,4 präspezifiziert. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Subgruppe PASDAS ≤3,2 wurde von dieser präspezifizierten Einteilung abgewichen.

Eine detailliertere Unterteilung der Studienpopulation auf Länder- oder Zentrumsebene wird darüber hinaus nicht als sinnvoll erachtet, da die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen zu gering für eine Interpretation von Behandlungseffekten ist. Insgesamt sind durch die dargestellten Merkmale alle sozialrechtlich erforderlichen Kriterien enthalten, um eventuelle Effektmodifikationen, die relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind, abbilden und interpretieren zu können.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[10]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[11], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[12] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[13], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

[10] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[11] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[12] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[13] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[14].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[15].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da für Biologika-naive Patienten eine direkt vergleichende randomisierte Studie (OPAL BROADEN) vorliegt. Für Biologika-vorbehandelte Patienten konnte keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden könnte (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

---

[14] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[15] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
OPAL BROADEN (NCT01877668)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Monate (12 Monate Behandlung/ 28 ±7 Tage follow-up)	Tofacitinib (5 mg), Tofacitinib (10 mg), Adalimumab (40 mg)
OPAL BEYOND (NCT01882439)	Ja	Ja	Abgeschlossen	6 Monate (3 bzw. 6 Monate Behandlung / 28 ±7 Tage follow-up)	Tofacitinib (5 mg), Tofacitinib (10 mg), Placebo für 3 Monate, gefolgt von Tofacitinib (5 mg) für 3 Monate, Placebo für 3 Monate, gefolgt von Tofacitinib (10 mg) für 3 Monate
A3921119 (NCT01786668)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen (12 Wochen Behandlung/ 4 Wochen follow-up)	Tofacitinib (2 mg), Tofacitinib (5 mg), Tofacitinib (10 mg), Placebo
A3921234 (NCT03486457)	Nein	Ja	Laufend (voraussichtlich bis Mai 2020)	6 Monate (3 bzw. 6 Monate Behandlung / 28 ±7 Tage follow-up)	Tofacitinib (5 mg) für 6 Monate Placebo für 3 Monate, gefolgt von Tofacitinib (5 mg) für 3 Monate

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 04.06.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie (vgl. Tabelle 4-3)**
OPAL BEYOND (NCT01882439)	Die Studie erlaubt keinen direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ausschlusskriterium **A3**). Sie eignet sich auch nicht für einen indirekten Vergleich, da die Patienten in den Placebo-Armen nach drei Monaten auf Tofacitinib umgestellt wurden und somit keine ausreichend lange Behandlungsdauer mit dem Brückenkomparator vorliegt (Ausschlusskriterium **A6**).
A3921119 (NCT01786668)	Die Studie erlaubt keinen direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ausschlusskriterium **A3**). Des Weiteren betrug die Behandlungsdauer nur 12 Wochen (Ausschlusskriterium **A6**).
A3921234 (NCT03486457)	Die Studie erlaubt keinen direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ausschlusskriterium **A3**). Die Studie ist noch laufend und es sind keine Ergebnisse verfügbar (Ausschlusskiterium **A4**). Sie eignet sich auch nicht für einen indirekten Vergleich, da die Patienten in den Placebo-Armen nach drei Monaten auf Tofacitinib umgestellt wurden und somit keine ausreichend lange Behandlungsdauer mit dem Brückenkomparator vorliegt (Ausschlusskriterium **A6**).

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 07.06.2018 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials auf der OVID-Plattform durchgeführt.

Die Recherche für erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen DMARD-Therapie aufweisen, ergab 173 potenzielle Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=47) wurden die verbleibenden 126 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 110 als nicht themenrelevant klassifiziert. Es wurden 16 Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Es wurden acht Publikationen ausgeschlossen, da sie nur gemischte Patientendaten aus verschiedenen Studien mit Tofacitinib bzw. die falsche Patientenpopulation enthielten (Kriterium **A1**). Eine Publikation wurde aufgrund der falschen Vergleichstherapie (Kriterium **A3**) und eine Publikation aufgrund des falschen Studientyps (Kriterium **A5**, keine RCT) ausgeschlossen. Vier Publikationen wurden als conference abstract ohne relevante Mehrinformation gegenüber der Vollpublikation ausgeschlossen (Kriterium **A7**). Zwei Publikationen wurde als relevant eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um zwei Vollpublikationen zur Studie OPAL BROADEN (104, 105).

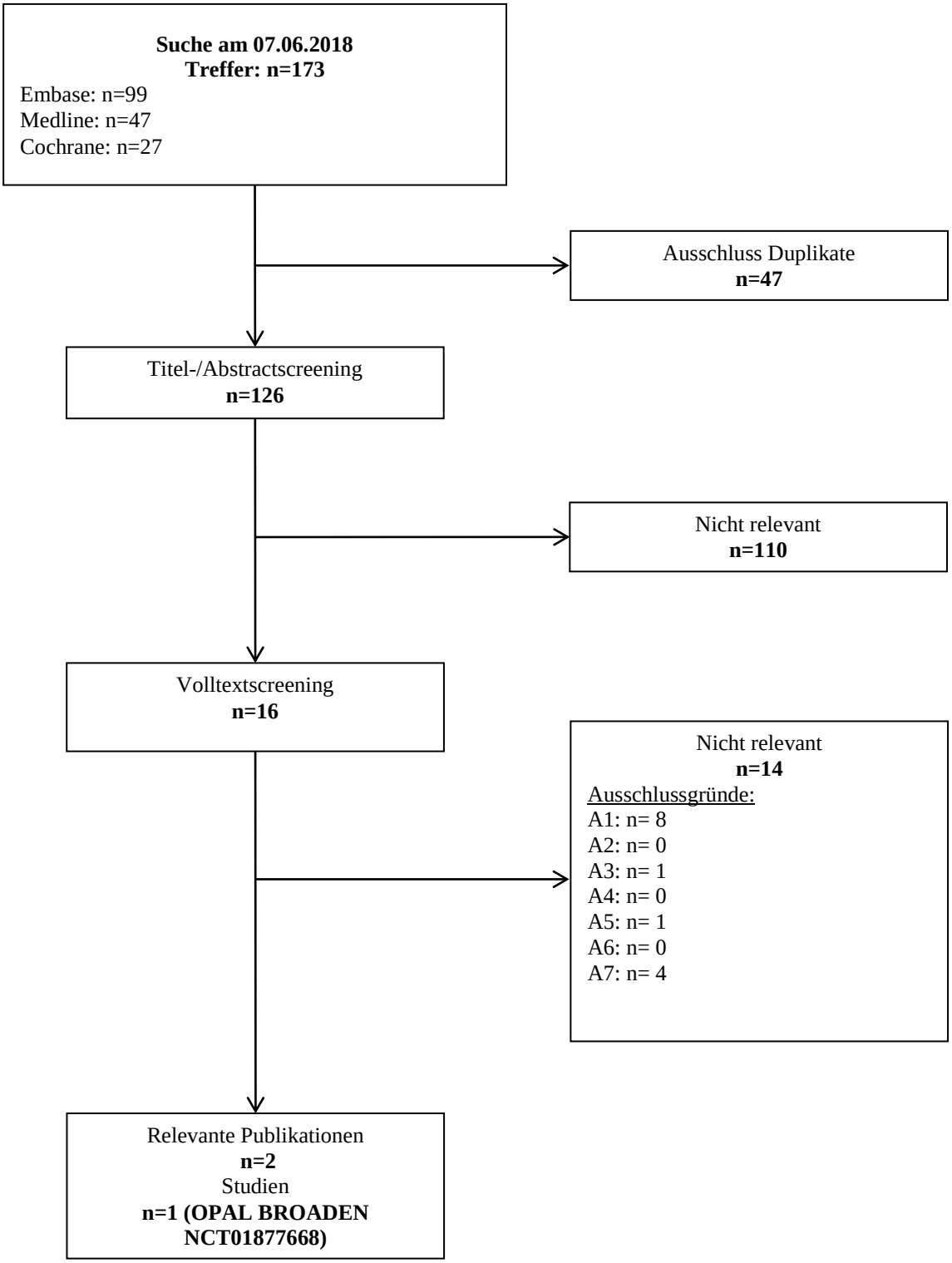

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
OPAL BROADEN (NCT01877668)	ClinicalTrials.gov (106) EU Clinical Trials Register (107) ICTRP Search Portal (108) PharmNet.Bund (109)	Ja	Ja (104)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-11 bilden den Informationsstand vom 04.06.2018 und 05.06.2018 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gespon-serte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
OPAL BROADEN	Ja	Ja	Nein	Ja (110)	Ja (106-109)	Ja (104)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** **<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>**	**Population** **<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** **<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
OPAL BROADEN	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis: 2:2:2:1:1	Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein csDMARD nur unzureichend angesprochen haben	Doppelblinde placebokontrollierte Phase: Sequenz A: Tofacitinib 5 mg BID +Placebo subkutan Q2W (n=107) Sequenz B: Tofacitinib 10 mg BID+Placebo subkutan Q2W (n=104) Sequenz C: Placebo BID +Adalimumab 40 mg subkutan Q2W (106) Sequenz D: Placebo BID+Placebo subkutan Q2W (n=52) Sequenz E: Placebo BID+Placebo subkutan Q2W	Screeningphase: 28 Tage (+10 Tage) Doppelblinde placebokontrollierte Phase: 3 Monate Doppelblinde aktive Verlängerungsphase: 9 Monate follow-up-Phase: 28 Tage (±7 Tage)	Weltweit 94 Studienzentren in 16 Ländern (Australien, Belgien, Bulgarien, Kanada, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Mexiko, Polen, Russland, Slowakei, Spanien, Taiwan, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten) 01/2014–12/2015	Primärer Endpunkt: ACR20 zu Monat 3 HAQ-DI zu Monat 3 Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Krankheitszeichen und Symptome (z. B. ACR70) Radiografische Veränderungen (mTTS) Körperliche Funktion und Gesundheitszustand (z. B. SF-36v2 akut)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			(n=53) <u>Doppelblinde aktive Verlängerungsphase:</u> Sequenz A: Tofacitinib 5 mg BID +Placebo subkutan Q2W (n=107) Sequenz B: Tofacitinib 10 mg BID+Placebo subkutan Q2W (n=104) Sequenz C: Placebo BID +Adalimumab 40 mg subkutan Q2W (n=106) Sequenz D: Tofacitinib 5 mg BID +Placebo subkutan Q2W (n=52) Sequenz E: Tofacitinib 10 mg			

Studie	**Studiendesign** **<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>**	**Population** **<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** **<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			BID+Placebo subkutan Q2W (n=53)			
ACR: American college of rheumatology response criteria; BID: Zweimal täglich; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; mTTS: Modified total sharp-score; PsA: Psoriasis-Arthritis; Q2W: Alle zwei Wochen; SF-36v2: Short Form 36 Version 2						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Sequenz A**	**Sequenz B**	**Sequenz C**	**Sequenz D**	**Sequenz E**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
OPAL BROADEN	Doppelblinde aktive Verlängerungs-phase: Tofacitinib 5 mg BID+ (Placebo) +Placebo subkutan Q2W	Doppelblinde aktive Verlängerungs-phase: Tofacitinib 10 mg BID+Placebo subkutan Q2W	Doppelblinde aktive Verlängerungs-phase: Placebo BID +Adalimumab 40 mg subkutan Q2W	Doppelblinde aktive Verlängerungs-phase: Tofacitinib 5 mg BID+(Placebo) +Placebo subkutan Q2W	Doppelblinde aktive Verlängerungs-phase: Tofacitinib 10 mg BID+Placebo subkutan Q2W	Doppelblinde placebokontrollierte Induktionsphase: • Sequenz A: Tofacitinib 5 mg+(Placebo) BID+Placebo subkutan Q2W • Sequenz B: Tofacitinib 10 mg BID+Placebo subkutan Q2W • Sequenz C: Placebo BID+Adalimumab 40 mg subkutan Q2W • Sequenz D: Placebo BID+Placebo subkutan Q2W • Sequenz E: Placebo BID+Placebo subkutan Q2W
BID: Zweimal täglich; Q2W: Alle zwei Wochen						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OPAL BROADEN, [safety-analysis-set])

Studie **OPAL BROADEN**	**Tofacitinib 5 mg BID** **N=107**	**Adalimumab 40 mg SC Q2W** **N=106**
Alter (in Jahren)		
MW (SD)	49,4 (12,6)	47,4 (11,3)
Alterskategorien n (%)		
18-44 Jahre	36 (33,6)	42 (39,6)
45-64 Jahre	59 (55,1)	57 (53,8)
65-74 Jahre	12 (11,2)	6 (5,7)
75-84 Jahre	0	1 (0,9)
≥85 Jahre	0	0
Geschlecht n (%)		
Männlich	50 (46,7)	56 (52,8)
Weiblich	57 (53,3)	50 (47,2)
Rasse n (%)		
Weiß	105 (98,1)	103 (97,2)
Schwarz	0	0
Asiatisch	0	2 (1,9)
Andere[a]	2 (1,9)	1 (0,9)
Geografische Region n (%)		
Vereinigte Staaten und Kanada	20 (18,7)	11 (10,4)
Australien und Westeuropa	16 (15,0)	17 (16,0)
Russland und Osteuropa	65 (60,7)	72 (67,9)
Rest der Welt	6 (5,6)	6 (5,7)
Ethnizität n (%)		
Hispanisch/Latino	10 (9,3)	5 (4,7)
Nicht hispanisch/Latino	97 (90,7)	101 (95,3)
Gewicht (in kg)		
MW (SD)	83,7 (16,6)	83,2 (17,8)
BMI (kg/m^2)		
MW (SD)	29,0 (5,2)	28,8 (5,3)

Studie OPAL BROADEN	**Tofacitinib 5 mg BID N=107**	**Adalimumab 40 mg SC Q2W N=106**
Raucherklassifikation n (%)		
Kein Raucher	64 (59,8)	66 (62,3)
Aktueller Raucher	16 (15,0)	23 (21,7)
Ehemaliger Raucher	27 (25,2)	17 (16,0)
Alkoholkonsum n (%)		
Ja	36 (33,6)	35 (33,0)
Nein	71 (66,4)	71 (67,0)
Dauer der PsA seit erster Diagnose (in Jahren)		
MW (SD)	7,27 (8,169)	5,26 (5,310)
Dauer der PsA seit erster Diagnose (in Jahren) n (%)		
<2	32 (29,9)	34 (32,1)
≥2	75 (70,1)	72 (67,9)
PsA Subtyp n (%)		
<5 Gelenke	0	1 (0,9)
≥5 Gelenke	107 (100)	105 (99,1)
PASDAS-Ausgangswert n (%)		
≤3,2	1 (0,9)	4 (3,8)
>3,2 - <5,4	26 (24,3)	28 (26,4)
≥5,4	78 (72,9)	74 (69,8)
Fehlend	2 (1,9)	0
PASDAS-Ausgangswert		
	N=105	N=106
MW (SD)	6,03 (1,149)	5,92 (1,250)
CPDAI-Ausgangswert bei Patienten mit BSA ≥3% n (%)		
	N[b]=83	N[b]=78
≤4	1 (1,2)	4 (5,1)
>4 - <8	11 (13,3)	12 (15,4)
≥8	69 (83,1)	61 (78,2)
Fehlend	2 (2,4)	1 (1,3)
CPDAI-Ausgangswert bei Patienten mit BSA ≥3%		
	N[c]=81	N[c]=77
MW (SD)	9,9 (2,39)	9,7 (2,84)
Anzahl der geschwollenen Gelenken (66)		
MW (SD)	12,9 (9,89)	9,8 (7,88)

Studie OPAL BROADEN	**Tofacitinib 5 mg BID N=107**	**Adalimumab 40 mg SC Q2W N=106**
Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke (68)		
MW (SD)	20,5 (12,58)	17,1 (11,20)
HAQ-DI		
MW (SD)	1,1636 (0,60933)	1,0959 (0,62385)
SF-36 PCS		
MW (SD)	35,35 (7,874)	35,94 (8,573)
SF-36 MCS		
MW (SD)	40,78 (10,697)	42,80 (11,440)
FACIT-F Total Score		
MW (SD)	28,0 (10,46)	30,0 (11,23)
Vorbehandlung der PsA n (%)		
Jegliche medikamentöse Behandlung (DMARD, nicht DMARD, orale Steroide, Gelenkinjektionen)	107 (100)	106 (100)
DMARDs	107 (100)	106 (100)
bDMARD (alle)	3 (2,8)	1 (0,9)
bDMARD (nur TNF-α-i)	0	0
bDMARD (kein TNF-α-i)	3 (2,8)	1 (0,9)
Nicht biologische DMARD[d]	107 (100)	106 (100)
Behandlung mit nicht-DMARD	75 (70,1)	74 (69,8)
Orale Steroide	31 (29,0)	25 (23,6)
NSAID	72 (67,3)	65 (61,3)
NSAID zu Baseline	68 (63,6)	61 (57,5)
Anzahl vorheriger DMARD[e]		
1 csDMARD	67 (62,6)	61 (57,5)
2 csDMARD	31 (29,0)	32 (30,2)
≥3 csDMARD	6 (5,6)	12 (11,3)
≥1 bDMARD[f]	3 (2,8)	1 (0,9)
Ausschließlich csDMARD	104 (97,2)	105 (99,1)
Begleitmedikation für PsA zu Tag 1 n (%)		
Jegliche medikamentöse Behandlung (DMARD, nicht DMARD, orale Steroide, Gelenkinjektionen, Notfallmedikation)	107 (100)	106 (100)

Studie **OPAL BROADEN**	**Tofacitinib 5 mg BID** **N=107**	**Adalimumab 40 mg SC Q2W** **N=106**
DMARD	107 (100)	106 (100)
MTX	92 (86,0)	80 (75,5)
Leflunomid	7 (6,5)	10 (9,4)
Sulfasalazin	9 (8,4)	16 (15,1)
Behandlung mit nicht-DMARD	75 (70,1)	70 (66,0)
Orale Steroide	29 (27,1)	23 (21,7)
Gelenkinjektion	0 (0,0)	0 (0,0)
Notfallmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlungsdauer (Tage) zu Monat 12		
MW (SD)	314,64 (71,34)	313,45 (73,49)
Median	336,00	336,00
Min; Max	12,00; 357,00	21,00; 361,00
Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch n (%)		
Jeglicher Grund	11 (10,3)	12 (11,3)
Todesfälle	0	0
Erfüllt Einschlusskriterien nicht	1 (0,9)	1 (0,9)
Unzureichendes klinisches Ansprechen	0	2 (1,9)
Lost to follow-up	0	1 (0,9)
Nicht mehr bereit, an der Studie teilzunehmen	2 (1,9)	3 (2,8)
Andere	1 (0,9)	1 (0,9)
Protokollverletzung	1 (0,9)	0
Therapieassoziiertes UE	2 (1,9)	2 (1,9)
Nicht-therapieassoziiertes UE	4 (3,7)	2 (1,9)

Studie **OPAL BROADEN**	**Tofacitinib 5 mg BID** **N=107**	**Adalimumab 40 mg SC Q2W** **N=106**
a: Andere, unbekannt b: Anzahl an Patienten mit BSA-Ausgangswert ≥3%. c: Anzahl an Patienten mit BSA-Ausgangswert ≥3%, die in die Analyse mit eingehen. d: Inklusive Apremilast e: Patienten, die mit jeglichen bDMARD oder sowohl mit csDMARD als auch mit bDMARD behandelt wurden, wurden der Kategorie ≥1 bDMARD zugeordnet. f: Vorheriger Gebrauch von TNF-α-Inhibitoren war nicht erlaubt, vorheriger Gebrauch von bDMARD war nicht ausgeschlossen bei adäquater Wash-out-Phase. bDMARD: Biologisches DMARD; BID:Zweimal täglich; BMI: Body mass index; BSA: Body surface area; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierende Antirheumatika; FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; MCS: Mental component summary; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NSAID: Nichtsteroidaler antiinflammatorischer Wirkstoff; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PCS: Physischer Summenscore; PsA: Psoriasis-Arthritis; Q2W: Alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SC: Subkutan; SF-36: Short Form 36; TNF-α-i: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studie OPAL BROADEN ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy und placebokontrollierte Phase-III-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung von Tofacitinib zu Dosen von 5 mg und 10 mg vs. Adalimumab und vs. Placebo für die Behandlung von rheumatologischen Krankheitszeichen und Symptomen der PsA bei Patienten mit aktiver PsA, die auf ein csDMARD nur unzureichend angesprochen haben. Die Studie bestand aus einer dreimonatigen Induktionsphase und einer neunmonatigen aktiven Verlängerungsphase. Nach Abschluss der Studie zu Monat 12 konnten geeignete Patienten an einer Open-Label-Erweiterungsstudie (A3921092) teilnehmen. Die 422 Patienten wurden im Verhältnis 2:2:2:1:1 in die Behandlungsarme bzw. Sequenzen randomisiert und es wurde keine Stratifizierung vorgenommen. In der Induktionsphase wurde in Sequenz A zweimal täglich 5 mg Tofacitinib oral und eine entsprechende Placebo-Tablette eingenommen, zusätzlich wurde zweiwöchentlich eine subkutane Placebo-Injektion verabreicht (Tofacitinib 5 mg BID). In der Induktionsphase wurde in Sequenz B zweimal täglich 10 mg Tofacitinib oral eingenommen (Tofacitinib 10 mg BID), zusätzlich wurde zweiwöchentlich eine subkutane Placebo-Injektion verabreicht. In der Induktionsphase wurde in Sequenz C zweimal täglich eine Placebo-Tablette eingenommen und zweiwöchentlich eine subkutane, 40 mg Adalimumab-Injektion verabreicht. In der Induktionsphase wurde in Sequenz D zweimal täglich eine Placebo-Tablette eingenommen, zusätzlich wurde zweiwöchentlich eine subkutane Placebo-Injektion

verabreicht. In der Induktionsphase wurde in Sequenz E zweimal täglich eine Placebo-Tablette eingenommen, zusätzlich wurde zweiwöchentlich eine subkutane Placebo-Injektion verabreicht. In der aktiven Verlängerungsphase erfolgte für Sequenz A, B und C keine Änderung der Behandlung. Für Sequenz D erfolgte eine Behandlung entsprechend Sequenz A (Tofacitinib 5 mg BID) und für Sequenz E erfolgte die Behandlung entsprechend Sequenz B (Tofacitinib 10 mg BID).

Die Dosierungen der Sequenz B und Sequenz E entsprechen nicht der Zulassung. Die Sequenzen D und E sind für die Nutzenbewertung irrelevant, da in der Induktionsphase ausschließlich Placebo verabreicht wurde. In den weiteren Abschnitten dieses Dossiers werden deshalb nur die Daten der Patienten der Sequenz A (Tofacitinib 5 mg BID, zu bewertendes Arzneimittel) und der Sequenz C (40 mg Adalimumab-Injektion, zVT) berücksichtigt.

Die primären Endpunkte waren ACR20 und HAQ-DI zu Monat 3. Sekundäre Endpunkte waren z. B. Krankheitszeichen und Symptome (z. B. ACR70), radiografische Veränderungen (mTTS), körperliche Funktion und Gesundheitszustand (z. B. SF-36v2 akut). Die Fallzahl der primären Zielkriterien basierte auf Patienten, die im Verhältnis 2:2:2:1:1 randomisiert wurden, wobei die zwei Placebo-Gruppen kombiniert wurden, was effektiv in einem Verhältnis von 1:1:1:1 resultiert. Alle Hypothesen wurden zu einem α-Level von 2,5% (5% zweiseitig) unter Verwendung einer Step-Down Prozedur getestet. Die Power für jeden der beiden Endpunkte wird im Folgenden beschrieben, der Einfachheit halber wurde die Einschränkung durch die step-down-Prozedur nicht berücksichtigt. Für die Berechnung der Teststatistik des ACR20 wurde die Normalverteilungsapproximation der Binomialverteilung verwendet. Die Stichprobengröße war ausreichend und die zu erwartenden Wahrscheinlichkeiten der ACR20 Responder groß genug, so dass die Normal-Approximation zu plausiblen Ergebnissen führt. Ausgehend von einer Placebo-Ansprechrate von 15%, würde eine Fallzahl von 100 pro Arm zu einer 92%igen Power für den Unterschied zwischen Tofacitinib und Placebo von mindestens 20% führen. Für die Analyse von ΔHAQ-DI, würde die Fallzahl von 100 pro Arm in einer 94%igen Power für Unterschiede von 0,3 oder größer zwischen Tofacitinib und Placebo führen, unter der Annahme, dass die Standardabweichung 0,6 ist. Für die Schätzung der Unterschiede zwischen zwei Behandlungen bezogen auf die Fortschrittsrate, würde eine Fallzahl von 100 pro Arm in einem 95%-KI resultieren, mit einer halben Weite von ungefähr 8,5% ausgehend davon, dass die wahre Fortschrittsrate in den beiden Behandlungen (z. B. Tofacitinib und Adalimumab) jeweils 10% war.

Studienpopulation

In der Studie OPAL BROADEN waren die demografischen Charakteristika vergleichbar zwischen den beiden relevanten Studienarmen. Im Tofacitinib-Arm lag das mittlere Alter bei 49,4 Jahren und im Adalimumab-Arm lag es bei 47,4 Jahren. Der Anteil an Frauen und Männern war in den beiden Studienarmen ausgeglichen (m/w: Tofacitinib: 46,7%/53,3%, Adalimumab: 52,8%/47,2%). Die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer war weiß (Tofacitinib: 98,1%, Adalimumab: 97,2%), war nicht hispanisch/Latino (Tofacitinib: 90,7%, Adalimumab: 95,3%) und stammte aus Russland oder Osteuropa (Tofacitinib: 60,7%,

Adalimumab: 67,9%). Der Anteil an Patienten, der aus Australien oder Westeuropa stammte, lag im Tofacitinib-Arm bei 15% und im Adalimumab-Arm bei 16%. Das durchschnittliche Ausgangsgewicht sowie der BMI waren zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar, die Patienten wogen im Mittel ca. 83 kg und wiesen einen BMI von 29 kg/m^2 auf. Die meisten der Studienteilnehmer hatten zuvor niemals geraucht (ca. 60%), der Anteil an Rauchern betrug im Tofacitinib-Arm 15% und im Adalimumab-Arm 21,7%. Zwei Drittel der Patienten in beiden Studienarmen konsumierte keinen Alkohol.

Die mittlere Dauer der PsA seit der ersten Diagnose betrug im Tofacitinib-Arm 7,27 Jahre und im Adalimumab-Arm 5,26 Jahre, bei ca. zwei Drittel der Patienten betrug die Dauer der PsA seit erster Diagnose mindestens 2 Jahre. So gut wie alle Patienten wiesen einen PsA Subtyp mit mindestens 5 Gelenken auf (Tofacitinib: 100%, Adalimumab: 99,1%). In beiden Studienarmen wiesen ca. 70% der Patienten einen PASDAS-Ausgangswert von 5,4 oder höher auf, was einer hohen Krankheitsaktivität entspricht. Der mittlere PASDAS-Ausgangswert betrug im Tofacinitinib-Arm 6,03 (SD: 1,149) und 5,92 (SD: 1,250) im Adalimumab-Arm.

Sowohl im Tofacitinib-Arm als auch im Adalimumab-Arm wies der Großteil der Patienten mit BSA ≥3% zu Beginn einen CPDAI-Ausgangswert von 8 oder höher auf (Tofacitinib: 83,1%, Adalimumab: 78,2%). Der mittlere CPDAI-Ausgangswert war in beiden Armen vergleichbar und lag bei ca. 10.

Die mittlere Anzahl an geschwollenen Gelenken lag im Tofacitinib-Arm bei 12,9 (SD: 9,89) und im Adalimumab-Arm bei 9,8 (SD: 7,88). Hinsichtlich der Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke lag die mittlere Anzahl im Tofacitinib-Arm bei 20,5 (SD: 12,58) und im Adalimumab-Arm bei 17,1 (SD: 11,20).

Bezüglich des HAQ-DI (Tofacitinib: 1,1636, Adalimumab: 1,0959), SF-36 PCS (Tofacitinib: 35,35, Adalimumab: 35,94), SF-36 MCS (Tofacitinib: 40,78, Adalimumab: 42,80) und FACIT-F Total Score (Tofacitinib: 28,0, Adalimumab: 30,0) waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Auch die Vorbehandlung war zwischen den beiden betrachteten Studienarmen vergleichbar. Alle Patienten in den beiden Studienarmen wurden bezüglich PsA medikamentös vorbehandelt. Wie im Protokoll vorgeschrieben, waren alle Patienten mit csDMARD vorbehandelt. Ca. 70% der Patienten in beiden Studienarmen erhielten darüber hinaus auch nicht-DMARD im Rahmen der Vorbehandlung. Weniger als ein Drittel der Patienten erhielt orale Steroide, kein Patient wurde mit Gelenkinjektionen behandelt. Nur sehr wenige Patienten (Tofacitinib 2,8%, Adalimumab 0,9%) wurden mit bDMARD vorbehandelt. Eine ausschließlich orale Behandlung mit Kortikosteroiden erhielten in beiden Armen weniger als ein Drittel der Patienten, eine Behandlung mit NSAID erhielten ca. zwei Drittel der Patienten. Die meisten der Patienten wurden mit genau einem csDMARD vorbehandelt (Tofacitinib: 62,6%, Adalimumab: 57,5%), ca. ein Drittel der Patienten (Tofacitinib 29,0%, Adalimumab 30,2%) wurde mit zwei csDMARD vorbehandelt und nur wenige Patienten wurden mit drei

oder mehr csDMARD (Tofacitinib 5,6%, Adalimumab 11,3%) oder mit einem oder mehr bDMARD vorbehandelt (Tofacitinib 2,8%, Adalimumab 0,9%).

Alle Patienten erhielten zu Tag 1 Begleitmedikation für PsA. Die Häufigkeit an Patienten, die DMARD, eine Therapie ohne DMARD, orale Steroide, Gelenkinjektionen und Notfallinjektionen erhielten, waren über die Studienarme hinweg vergleichbar. Der Großteil der Patienten erhielt MTX als Begleitbehandlung (Tofacitinib 86,0%, Adalimumab 75,5%). Damit wurden im Tofacitinib-Arm mehr als 80% der Patienten gemäß Fachinformation behandelt. Begleitmedikation für PsA ab Tag 2 oder später, die nicht der Begleitmedikation an Tag 1 entsprach, wurde von wenigen Patienten verwendet (Tofacitinib: 5,6%, Adalimumab: 6,6%).

Die mediane Behandlungsdauer der Patienten im Tofacitinib-Arm betrug 336 Tage und im Adalimumab-Arm 336 Tage. Im Tofacitinib-Arm brachen 10,3% der Patienten die Studie vorzeitig ab, im Adalimumab-Arm waren es 11,3% der Patienten. In beiden Studienarmen waren unerwünschte Ereignisse der häufigste Grund für den vorzeitigen Studienabbruch (Tofacitinib: 5,6%, Adalimumab: 3,8%).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zum Vergleich der Studienpopulation der Studie OPAL BROADEN mit der Zielpopulation in Deutschland hinsichtlich Alter und Geschlechterverteilung werden die in Tabelle 4-16 aufgelisteten Untersuchungen herangezogen:

Tabelle 4-16: Alter und Geschlechterverteilung der PsA in Deutschland

Quelle	Beschreibung	Mittleres Alter	Anteil Frauen
Dossier zur Nutzenbewertung Secukinumab (111)	GKV-Routinedatenanalyse für Deutschland des Health Risk Institute	57,4 Jahre	51,9%
PsoHealth 2007 (112)	Deutschlandweite Studie auf Basis der Diagnosen befragter dermatologischer Arztpraxen und Krankenhäuser	53,6 Jahre	45,3%
Dossier zur Nutzenbewertung Apremilast (113)	Auswertung von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen der Gesundheitsforen Leipzig GmbH	40 bis 64 Jahre	56%
Reich 2009 (73)	Beobachtungsstudie bei 20 niedergelassenen Dermatologen und 18 dermatologischen Ambulanzen	49,4 Jahre	42,3%
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, PsA: Psoriasis-Arthritis			

Das mittlere Alter der Patienten in der Studie OPAL BROADEN betrug 47,9 Jahre (110) und stimmt somit recht gut mit den in Tabelle 4-16 genannten Daten für Deutschland überein. Die Geschlechterverteilung mit 53,3% Frauen in der Studie OPAL BROADEN entspricht

ebenfalls in etwa den genannten Quellen und liegt insbesondere sehr nahe an den Ergebnissen der in den beiden Nutzendossiers durchgeführten Kassendatenanalysen.

In die Studie OPAL BROADEN wurden 96,9% weiße Patienten eingeschlossen (110), sie entspricht daher auch in Bezug auf die ethnische Zugehörigkeit der Situation in Deutschland.

Des Weiteren ergaben die Subgruppenanalysen nach Region (Westeuropa, Russland und Osteuropa, Rest der Welt) für keinen Endpunkt einen Beleg für eine Effektmodifikation (s. Abschnitt 4.3.1.3.2). Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tofacitinib sind somit unabhängig von der Region.

Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie OPAL BROADEN auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
OPAL BROADEN	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte zentral, jedem Patienten wurde nach dem Screening-Besuch eine Randomisierungsnummer mit der dem Randomisierungsplan entsprechenden Behandlung zugeteilt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch den Einsatz eines zentralen, unabhängigen Interactive voice response system (IVRS) gewährleistet.

Die Studie wurde doppelblind unter Verwendung der double-dummy-Technik durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation.

Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und sind somit nicht ergebnisgesteuert. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial der Studie beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie OPAL BROADEN deshalb als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte aus der Studie OPAL BROADEN in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Morbidität - Krankheitsaktivität	
Disease activity score (DAS) 28-3 (CRP)	Anteil der Patienten mit DAS28-3 (CRP) ≤3,2 (LDA) zu Monat 12 Veränderung des DAS28-3 (CRP) zu Monat 12
American College of Rheumatology response criteria (ACR)	Anteil der Patienten mit ACR70-Ansprechen zu Monat 12
Psoriatic arthritis response criteria (PsARC)	Anteil der Patienten mit einem PsARC-Ansprechen zu Monat 12
Psoriasis arthritis joint activity index (PsAJAI)	Anteil der Patienten mit einem PsAJAI≥5 zu Monat 12 Mittlerer PsAJAI zu Monat 12
Disease activity index for reactive arthritis/disease activity in psoriatic arthritis (DAREA/DAPSA)	Anteil der Patienten mit DAREA/DAPSA≤3,3 (Remission) zu Monat 12 Anteil der Patienten mit DAREA/DAPSA ≤15 (MDA) zu Monat 12 Veränderung des DAREA/DAPSA zu Monat 12
Composite psoriatic disease activity index (CPDAI)	Anteil der Patienten mit CPDAI <2 (Remission) zu Monat 12 Anteil der Patienten mit CPDAI <4 (LDA) zu Monat 12 Veränderung des CPDAI zu Monat 12
Minimal disease activity (MDA)	Anteil der Patienten mit MDA zu 12 Monaten

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS)	Anteil der Patienten mit PASDAS <2,4 (Remission) zu Monat 12 Anteil der Patienten mit PASDAS <3,2 (LDA) zu Monat 12 Veränderung des PASDAS zu Monat 12
Ergänzende Endpunkte, welche Einzelkomponenten zur Krankheitsaktivität darstellen	
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (TJC28)	Veränderung der TJC28 zu Monat 12 (Komponente des DAS28-3 [CRP])
Anzahl geschwollener Gelenke (SJC28)	Veränderung der SJC28 zu Monat 12 (Komponente des DAS28-3 [CRP])
Dactylitis severity score (DSS)	Veränderung des DSS zu Monat 12 (Komponente des PASDAS) Anteil der Patienten mit Digit Score des DSS ≤3 zu Monat 12 (Komponente CPDAI)
Leeds enthesitis index (LEI)	Veränderung des LEI zu Monat 12 (Komponente des PASDAS) Anteil der Patienten mit LEI ≤3 zu Monat 12 (Komponente CPDAI) Anteil der Patienten mit LEI ≤1 (Komponente MDA)
C-reaktives Protein (CRP)	Veränderung des CRP zu Monat 12 (Komponente des DAS28-3 [CRP], DAREA/DAPSA und PASDAS) Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥70% des CRP zu Monat 12 (Komponente des ACR70) Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% des CRP zu Monat 12 (Komponente des PsAJAI)
Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI)	Anteil der Patienten mit BASDAI ≤4 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI)
Ankylosing spondylitis quality of life (ASQOL)	Anteil der Patienten mit ASQOL <6 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI)
Körperoberfläche (body surface area, BSA)	Anteil der Patienten mit BSA ≤3% zu Monat 12 (Komponente der MDA)
Dermatology life quality index (DLQI)	Anteil der Patienten mit DLQI ≤10 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI)
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt (PhysGA-Arthritis)	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥20% der PhysGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des PsARC) Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% der PhysGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des PsAJAI) Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥70% der PhysGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des ACR70)
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Arzt (PhysGA-PsA)	Veränderung der PhysGA-PsA zu Monat 12 (Komponente des PASDAS)

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Morbidität - Rheumatologische Endpunkte	
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (TJC68)	Veränderung der TJC68 zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% der TJC68 zu Monat 12 (Komponente des PsARC und PsAJAI) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥70% der TJC68 zu Monat 12 (Komponente des ACR70) • Anteil der Patienten mit TJC68 ≤1 zu Monat 12 (Komponente derMDA) • Anteil der Patienten mit TJC68 ≤4 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI) • Veränderung der TJC68 zu Monat 12 (Komponente des DAREA/DAPSA und PASDAS)
Anzahl geschwollener Gelenke (SJC66)	Veränderung der SJC66 zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% der SJC66 zu Monat 12 (Komponente des PsARC und PsAJAI) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥70% der SJC66 zu Monat 12 (Komponente des ACR70) • Anteil der Patienten mit SJC66 ≤1 zu Monat 12 (Komponente der MDA) • Anteil der Patienten mit SJC66 ≤4 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI) • Veränderung der SJC66 zu Monat 12 (Komponente des DAREA/DAPSA und PASDAS)
Arthritis-bedingter Schmerz (patient's assessment of arthritis pain, PAAP)	Veränderung der PAAP zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥30% der PAAP zu Monat 12 (Komponente des PsAJAI) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥70% der PAAP zu Monat 12 (Komponente des ACR70) • Anteil der Patienten mit PAAP ≤15 zu Monat 12 (Komponente der MDA) • Veränderung der PAAP zu Monat 12 (Komponente des DAREA/DAPSA)

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (PtGA-Arthritis)	Veränderung der PtGA-Arthritis zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥20% der PtGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des PsARC) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% der PtGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des PsAJAI) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥70% der PtGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des ACR70) • Anteil der Patienten mit PtGA-Arthritis ≤20 zu Monat 12 (Komponente der MDA) • Veränderung der PtGA-Arthritis zu Monat 12 (Komponente des DAREA/DAPSA)
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Patienten (PtGA-PsA) als eine von drei VAS des patient's global joint and skin assessment (PGJS)	Veränderung der PGJS/PtGA-PsA zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Veränderung der PGJS/PtGA-PsA zu Monat 12 (Komponente des PASDAS)
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis durch den Patienten als eine von drei VAS des patient's global joint and skin assessment (PGJS)	Veränderung der PGJS-Psoriasis zu Monat 12
Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten als eine von drei VAS des patient's global joint and skin assessment (PGJS)	Veränderung der PGJS-Arthritis zu Monat 12
Morbidität - Dermatologische Endpunkte	
Psoriasis area and severity index (PASI)	Anteil der Patienten mit PASI75 (Ansprechen) zu Monat 12 Anteil der Patienten mit PASI100 (Remission) zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Anteil der Patienten mit PASI ≤10 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI) • Anteil der Patienten mit PASI ≤1 zu Monat 12 (Komponente der MDA)
Nail psoriasis severity index (NAPSI)	Anteil der Patienten mit NAPSI75 (Ansprechen) zu Monat 12 Anteil der Patienten mit NAPSI100 (Remission) zu Monat 12
Juckreiz (itch severity index, ISI)	Veränderung des ISI zu Monat 12 Anteil der Patienten mit einem ISI ≥4 zu Monat 12

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
Morbidität - Funktionsstatus	
Health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI)	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥0,22 Punkte des HAQ-DI zu Monat 12 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥0,35 Punkte des HAQ-DI zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% des HAQ-DI zu Monat 12 (Komponente des PsAJAI) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥70% des HAQ-DI zu Monat 12 (Komponente des ACR70) • Anteil der Patienten mit HAQ-DI <0,5 zu Monat 12 (Komponente des CPDAI) • Anteil der Patienten mit HAQ-DI ≤0,5 zu Monat 12 (Komponente der MDA)
Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue (FACIT-F)	Anteil der Patienten mit Verbesserung des FACIT-F um ≥4 Punkte zu Monat 12 Veränderung des FACIT-F zu Monat 12
Morbidität - Gesundheitszustand	
EuroQoL5-Dimensionen visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)	Veränderung des EQ-5D VAS zu Monat 12
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Short Form 36 (SF-36)	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS und MCS) ≥5 zu Monat 12 Operationalisierungen als Einzelkomponente von Krankheitsaktivitätsscores: • Veränderung des SF-36 (PCS) zu Monat 12 (Komponente des PASDAS)
Verträglichkeit	
Mortalität	Anzahl der Todesfälle zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Gesamtrate UE sowie UE nach Schweregrad, SOC, PT	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Gesamtrate schwerwiegender UE sowie schwerwiegende UE nach Schweregrad, SOC, PT	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
Gesamtrate von UE nach Schweregrad, SOC, PT, die zum Abbruch der Therapie führen	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
UE von besonderem Interesse: Schwere Infektionen	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Herpes Zoster	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Tuberkulose	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Nicht-Melanom-Hautkrebs	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: MACE	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte im Blut	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Neutropenie	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Lymphopenie	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Anämie	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Nur schwere Ereignisse (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Hämatopoietische Erythropenie (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Hämatopoietische Leukopenie (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Malignitäten (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Maligne Tumoren der Haut (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
UE von besonderem Interesse: Tumoren der Haut nicht spezifizierter Malignität (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)

Dimension **Endpunkt**	**Operationalisierung im vorliegenden Dossier zur Studie OPAL BROADEN**
UE von besonderem Interesse: Maligne Lymphome (SMQ)	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Studienende (12 Monate+28 Tage Nachbeobachtungszeit)
ACR: American College of Rheumatology response criteria; ASQOL: Ankylosing spondylitis quality of life , BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BSA: Body surface area; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: Disease activity in psoriatic arthritis; DAREA: Disease activity index for reactive arthritis; DAS: Disease activity score; DLQI: Dermatology life quality index; DSS: Dactylitis severity score; EQ-5D: EuroQoL5-Dimensionen; FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; ISI: Itch severity index; LDA: Low disease activity; LEI: Leeds enthesitis index; MACE: Major adverse cardiovascular events; MCS: Mental component summary; MDA: Minimal disease activity; MedDRA: Medical dictionary for drug regulatory activities; NAPSI: Nail psoriasis severity index; PAAP: Patient's assessment of arthritis pain; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PASI: Psoriasis area and severity index; PCS: Physischer Summenscore; PGJS: Patient's global joint and skin assessment; PhysGA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsAJAI: Psoriasis arthritis joint activity index; PsARC: Psoriatic arthritis response criteria; PT: Preferred term; PtGA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten; SF-36: Short form 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SMQ: Standardized MedDRA queries; SOC: Systemorganklasse; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Morbidität - Krankheitsaktivität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 DAS28-3 (CRP) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von DAS28-3 (CRP)

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Der DAS28-3 (CRP) ist ein gewichteter Score für die Erfassung der Krankheitsaktivität, der sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammensetzt: • Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC, n von 28) • Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC, n von 28) • CRP-Wert (mg/L) Die Bildung des Scores erfolgt durch folgende Gleichung: DAS28-3 (CRP)=[0,56*(TJC28)^2+0,28*(SJC28)^2+0,36*ln(CRP+1)]*1,10+1,15 Der Score kann Werte ab 1,15 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bedeuten. Die Einzelkomponenten und somit auch der DAS28-3 (CRP) wurden zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit dem Schwellenwert ≤3,2 (niedrige Krankheitsaktivität) dargestellt. Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz. In der primären Analyse werden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz ausgewertet. Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed values), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Es wird die mittlere Veränderung des DAS28-3 (CRP) zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (observed values). Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM) und eine ANCOVA unter der Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt. Außerdem werden die Ergebnisse der Einzelkomponenten jeweils als mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert berichtet, um deren Einfluss auf das Ergebnis des Scores wiederzugeben. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert.
ANCOVA: Analysis of covariance- Kovarianzanalyse; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease activity score; FAS: Full-analysis-set; ln: Natürlicher Logarithmus LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measure; NRI: Non-responder imputation; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DAS28-3 (CRP) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease activity score; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Die durchgeführten Responderanalysen (Hauptanalyse) für den DAS28-3 (CRP) wurden anhand des (konservativen) NRI-Ansatzes post hoc durchgeführt. Die Ableitung des Schwellenwertes des DAS28 für niedrige Krankheitsaktivität (≤3,2) ist in (7) beschrieben. Für die Hauptanalyse wurden fehlende Werte gemäß dem (konservativen) NRI-Ansatz ausgewertet. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed values), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte (GLMM) dargestellt. Auch die Einzelkomponenten des DAS28 werden dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DAS28-3 (CRP) wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit DAS28-3 (CRP) ≤3,2 (LDA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
DAS28-3 (CRP) ≤3,2 (LDA) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	71/107 (66,4)	74/106 (69,8)	0,95 [0,79; 1,14]; 0,5887 0,85 [0,48; 1,52]; 0,5886 -0,03 [-0,16; 0,09]; 0,5882
Sensitivitätsanalysen			
DAS28-3 (CRP) ≤3,2 (LDA) zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	71/95 (74,7)	74/93 (79,6)	0,94 [0,80; 1,10]; 0,4305 0,76 [0,38; 1,51]; 0,4309 -0,05 [-0,17; 0,07]; 0,4291
OPAL BROADEN LOCF	74/107 (69,2)	78/106 (73,6)	0,94 [0,79; 1,11]; 0,4754 0,81 [0,44; 1,46]; 0,4753 -0,04 [-0,17; 0,08]; 0,4743
OPAL BROADEN GLMM	71/95 (74,7)	74/93 (79,6)	- 0,83 [0,43; 1,61]; 0,5828 -
ARD: Absolute Risikodifferenz; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease activity score; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; KI: Konfidenzintervall; LDA: Low disease activity; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder Imputation; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Hauptanalyse - DAS28-3 (CRP) ≤3,2 (LDA)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen DAS28-3 (CRP) ≤3,2 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 66,4% und im Adalimumab-Arm bei 69,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,95 [0,79; 1,14]; p=0,5887).

Sensitivitätsanalysen –DAS28-3 (CRP) ≤3,2 (LDA)

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 0,94 [0,80; 1,10]; p=0,4305), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 0,94 [0,79; 1,11]; p=0,4754) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 0,83 [0,43; 1,61]; p=0,5828) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung des DAS28-3 (CRP) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**				**Adalimumab** **40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert** **Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert** **MW (SD)**	**Endwert** **MW (SD)**	**Adj. Veränderung** **MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert** **MW (SD)**	**Endwert** **MW (SD)**	**Adj. Veränderung** **MW (SD)**	
Hauptanalyse									
Veränderung des DAS28-3 (CRP) zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	95	4,56 (0,92)	2,64 (1,11)	-1,93 (1,12)	93	4,38 (1,02)	2,44 (1,04)	-1,88 (1,07)	-0,05 [-0,37; 0,26]; 0,7410 -0,05 [-0,34; 0,24]; 0,7415
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung des DAS28-3 (CRP) zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	107	-	-	-1,74 (0,10)	106	-	-	-1,81 (0,10)	0,07 [-0,22; 0,36]; 0,6235 0,07 [-0,20; 0,34]; 0,6234
OPAL BROADEN MMRM	95	-	-	-1,93 (0,11)	93	-	-	-1,91 (0,11)	-0,01 [-0,31; 0,28]; 0,9245 -0,01 [-0,30; 0,27]; 0,9276
Einzelkomponenten									
Veränderung der TJC28 zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	95	10,49 (6,21)	3,42 (5,03)	-7,13 (6,31)	94	9,36 (6,31)	2,87 (5,18)	-6,12 (5,49)	-1,01 [-2,69; 0,68]; 0,2403 -0,17 [-0,46; 0,12]; 0,2430
Veränderung der SJC28 zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	95	7,50 (5,60)	1,58 (3,70)	-6,14 (5,74)	94	6,06 (4,70)	1,64 (3,21)	-4,05 (4,35)	**-2,08 [-3,54; -0,63]; 0,0049** -0,41 [-0,70; -0,12]; 0,0060
Veränderung des CRP zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	10,50 (18,43)	3,84 (5,82)	-6,72 (17,72)	93	14,29 (24,70)	3,26 (5,43)	-11,39 (23,76)	4,67 [-1,32; 10,66]; 0,1265 0,22 [-0,06; 0,51]; 0,1276

Studie Population	**Tofacitinib 5 mg**				**Adalimumab 40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
adj.: Adjustiert; ANCOVA: Analysis of covariance - Kovarianzanalyse; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease activity score; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measure; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-analysis-set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke									

Hauptanalyse – Veränderung des DAS28-3 (CRP)

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des DAS28-3 (CRP) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,37; 0,26]; p=0,7410).

Sensitivitätsanalyse – Veränderung des DAS28-3 (CRP)

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Einzelkomponenten – DAS28-3 (CRP)

Hinsichtlich der TJC28 und des CRP zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Analyse der SJC28 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -2,08 [-3,54; -0,63]) p=0,0049.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der Endpunkt ist international standardisiert, die zu begutachtenden Gelenke sind festgelegt und das CRP ist ein objektiv erhobener Messwert. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für den DAS28-3 (CRP) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1.2 ACR70 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von ACR70

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Die ACR-Kriterien wurden ursprünglich zur Messung der Veränderung der Krankheitsaktivität in der rheumatoiden Arthritis entwickelt und setzten sich aus den folgenden Einzelkriterien zusammen: • Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (n von 68) (TJC; Verbesserung um ≥70%) • Anzahl geschwollener Gelenke (n von 66) (SJC; Verbesserung um ≥70%) • Körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des HAQ-DI (Wertebereich von 0 bis 3; Verbesserung um ≥70%) • Arthritis-bedingter Schmerz (PAAP) (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100; Verbesserung um ≥70%) • Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100) (PhysGA-Arthritis; Verbesserung um ≥70%) • Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100) (PtGA-Arthritis; Verbesserung um ≥70%) • CRP-Wert (mg/L; Verbesserung um ≥70%) Dabei bedeutet ein ACR70 - eine mindestens 70%ige Verbesserung in der Anzahl der druckempfindlichen und geschwollenen Gelenke und in mindestens drei der fünf weiteren Kriterien. Die Einzelkomponenten und somit auch das ACR-70-Ansprechen wurden zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 berichtet. Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz. In der primären Analyse wurden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz ausgewertet. Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed values), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Außerdem werden die Ergebnisse der Einzelkomponenten jeweils mit dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥70% berichtet, um deren Einfluss auf das Ergebnis des Scores wiederzugeben. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert.
ACR: American college of rheumatology response criteria; CRP: C-reaktives Protein; FAS: Full-analysis-set; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; LOCF: Last observation carried forward; NRI: Non-responder imputation; PAAP: Patient's assessment of arthritis pain; PhysGA-PsA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Arzt; PtGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ACR: American college of rheumatology response criteria; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Die durchgeführte Responderanalyse (Hauptanalyse) für die ACR70 anhand des (konservativen) NRI-Ansatzes wurde im Protokoll präspezifiziert. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed values), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Auch die Einzelkomponenten der ACR70 werden dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ACR wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit ACR70-Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
ACR70 (Verbesserung ≥70%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	25/107 (23,4)	31/106 (29,2)	0,80 [0,51; 1,26]; 0,3316 0,74 [0,40; 1,36]; 0,3304 -0,06 [-0,18; 0,06]; 0,3287
Sensitivitätsanalysen			
ACR70 (Verbesserung ≥70%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	25/96 (26,0)	31/94 (33,0)	0,79 [0,51; 1,23]; 0,2966 0,72 [0,38; 1,34]; 0,2952 -0,07 [-0,20; 0,06]; 0,2933
OPAL BROADEN LOCF	26/107 (24,3)	33/106 (31,1)	0,78 [0,50; 1,21]; 0,2677 0,71 [0,39; 1,30]; 0,2661 -0,07 [-0,19; 0,05]; 0,2640
OPAL BROADEN GLMM	25/96 (26,0)	31/94 (33,0)	- 0,74 [0,39; 1,39]; 0,3460 -
Einzelkomponenten			
TJC68 (Verbesserung ≥70%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	53/107 (49,5)	64/106 (60,4)	0,82 [0,64; 1,05]; 0,1142 0,64 [0,37; 1,11]; 0,1125 -0,11 [-0,24; 0,02]; 0,1096
SJC66 (Verbesserung ≥70%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	72/107 (67,3)	70/106 (66,0)	1,02 [0,84; 1,23]; 0,8464 1,06 [0,60; 1,87]; 0,8463 0,01 [-0,11; 0,14]; 0,8463
HAQ-DI (Verbesserung ≥70%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	35/107 (32,7)	34/106 (32,1)	1,02 [0,69; 1,50]; 0,9212 1,03 [0,58; 1,83]; 0,9212 0,01 [-0,12; 0,13]; 0,9211
PAAP (Verbesserung ≥70%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	35/107 (32,7)	33/106 (31,1)	1,05 [0,71; 1,56]; 0,8049 1,08 [0,60; 1,91]; 0,8049 0,02 [-0,11; 0,14]; 0,8048

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
PhysGA-Arthritis (Verbesserung ≥70%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	50/107 (46,7)	53/106 (50,0)	0,94 [0,71; 1,23]; 0,6331 0,88 [0,51; 1,50]; 0,6330 -0,03 [-0,17; 0,10]; 0,6327
PtGA-Arthritis (Verbesserung ≥70%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	34/107 (31,8)	30/106 (28,3)	1,12 [0,74; 1,69]; 0,5808 1,18 [0,66; 2,12]; 0,5805 0,04 [-0,09; 0,16]; 0,5800
CRP (Verbesserung ≥70%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	46/107 (43,0)	38/106 (35,8)	1,20 [0,86; 1,68]; 0,2883 1,35 [0,78; 2,34]; 0,2868 0,07 [-0,06; 0,20]; 0,2849

ACR: American college of rheumatology response criteria; ARD: Absolute Risikodifferenz; CRP: C-reaktives Protein; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; PAAP: Patient's assessment of arthritis pain; PhysGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt; PtGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Hauptanalyse - ACR70

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit ACR70-Response im Tofacitinib-Arm bei 23,4% und im Adalimumab-Arm bei 29,2%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,80 [0,51; 1,26]; p=0,3316).

Sensitivitätsanalysen - ACR70

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 0,79 [0,51; 1,23]; p=0,2966), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 0,78 [0,50; 1,21]; p=0,2677) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 0,74 [0,39; 1,39]; p=0,3460) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Einzelkomponenten - ACR70

Die Analyse der Einzelkomponenten zeigte jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der Endpunkt ist international standardisiert, die zu begutachtenden Gelenke sind festgelegt. Der HAQ-DI ist ein international einheitlich verwendeter Fragebogen. Die Komponenten Schmerz, PhysGA-Arthritis und PtGA-Arthritis werden einheitlich mittels einer VAS gemessen. Das CRP ist ein objektiv erhobener Messwert. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für den ACR70 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1.3 PsARC – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von PsARC

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Der PsARC ist ein speziell für die PsA entwickelter Index zur Beurteilung des Therapieansprechens. Mit diesem Score werden erfasst: • Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (n von 68) (TJC; Verbesserung um ≥30%) • Anzahl der geschwollenen Gelenke (n von 66) (SJC; Verbesserung um ≥30%) • Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100) (PhysGA-Arthritis; Verbesserung um ≥20%) • Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100) (PtGA-Arthritis; Verbesserung um ≥20%) PsA-Patienten werden als Responder klassifiziert, wenn sie in mindestens zwei der vier Parameter, davon wenigstens in einem Gelenkkriterium, eine Verbesserung erzielen und in keinem eine Verschlechterung eintritt. Eine klinisch relevante Verbesserung (Ansprechen) ist definiert als eine Veränderung um ≥30% bei der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke, sowie eine um mindestens einen Punkt bessere Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt und den Patienten (≥20%). Die Einzelkomponenten und somit auch das PsARC-Ansprechen wurden zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 berichtet. Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz. In der primären Analyse wurden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatzes ausgewertet. Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed values), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Außerdem werden die Ergebnisse der Einzelkomponenten mit dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% für TJC68 und SJC66 und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥20% für PhysGA-Arthritis und PtGA-Arthritis berichtet, um deren Einfluss auf das Ergebnis des Scores wiederzugeben. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert.
FAS: Full-analysis-set; LOCF: Last observation carried forward; NRI: Non-responder imputation; PhysGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsARC: Psoriatic arthritis response criteria; PtGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PsARC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
PsARC: Psoriatic arthritis response criteria; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Die durchgeführte Responderanalyse (Hauptanalyse) für den PsARC anhand des (konservativen) NRI-Ansatzes wurde im Protokoll präspezifiziert. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed values), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Auch die Einzelkomponenten für den PsARC werden dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PsARC wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem PsARC-Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
PsARC zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	69/107 (64,5)	69/106 (65,1)	0,99 [0,81; 1,21]; 0,9259 0,97 [0,56; 1,71]; 0,9259 -0,01 [-0,13; 0,12]; 0,9259
Sensitivitätsanalysen			
PsARC zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	69/95 (72,6)	69/94 (73,4)	0,99 [0,83; 1,18]; 0,9048 0,96 [0,51; 1,83]; 0,9048 -0,01 [-0,13; 0,12]; 0,9047
OPAL BROADEN LOCF	74/107 (69,2)	74/106 (69,8)	0,99 [0,83; 1,18]; 0,9176 0,97 [0,54; 1,74]; 0,9177 -0,01 [-0,13; 0,12]; 0,9176
OPAL BROADEN GLMM	69/95 (72,6)	69/94 (73,4)	- 1,02 [0,54; 1,93]; 0,9486 -
Einzelkomponenten			
TJC68 (Verbesserung ≥30%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	85/107 (79,4)	82/106 (77,4)	1,03 [0,89; 1,18]; 0,7123 1,13 [0,59; 2,17]; 0,7122 0,02 [-0,09; 0,13]; 0,7121
SJC66 (Verbesserung ≥30%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	85/107 (79,4)	83/106 (78,3)	1,02 [0,88; 1,17]; 0,8389 1,07 [0,55; 2,07]; 0,8389 0,01 [-0,10; 0,12]; 0,8389
PhysGA-Arthritis (Verbesserung ≥20%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	85/107 (79,4)	86/106 (81,1)	0,98 [0,86; 1,12]; 0,7562 0,90 [0,46; 1,77]; 0,7563 -0,02 [-0,12; 0,09]; 0,7561

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
PtGA-Arthritis (Verbesserung ≥20%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	66/107 (61,7)	60/106 (56,6)	1,09 [0,87; 1,36]; 0,4518 1,23 [0,71; 2,13]; 0,4511 0,05 [-0,08; 0,18]; 0,4503

ARD: Absolute Risikodifferenz; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; PhysGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt; PsARC: Psoriatic arthritis response criteria; PtGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Hauptanalyse - PsARC

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit PsARC-Response im Tofacitinib-Arm bei 64,5% und im Adalimumab-Arm bei 65,1%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,99 [0,81; 1,21]; p=0,9259).

Sensitivitätsanalysen - PsARC

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 0,99 [0,83; 1,18]; p=0,9048), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 0,99 [0,83; 1,18]; p=0,9176) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 1,02 [0,54; 1,93]; p=0,9486) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Einzelkomponenten - PsARC

Die Analyse der Einzelkomponenten zeigte jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Der Endpunkt ist international standardisiert, die zu begutachtenden Gelenke sind festgelegt. Die Komponenten PhysGA-Arthritis und PtGA-Arthritis werden einheitlich mittels einer VAS gemessen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für den PsARC auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.1.4 PsAJAI – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von PsAJAI

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Der PsAJAI umfasst die folgenden Einzelkriterien: • Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke (n von 68) (TJC, SJC66, Verbesserung um ≥30% in beiden Werten [JNT]) • Körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des HAQ-DI (Verbesserung um ≥30%) • Arthritis-bedingter Schmerz (PAAP) (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100) • Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100) (PhysGA-Arthritis) • Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100) (PtGA-Arthritis) • C-reaktives Protein (CRP [mg/L]) Die Bildung des Scores erfolgt durch: PsAJAI=2*30%↓JNT+2*30%↓CRP+2*30%↓PhysGA-Arthritis+30%↓PtGA-Arthritis +30%↓PAAP+30%↓HAQ-DI. Der Summenwert des PSAJAI ergibt ein Maximum von 9 Punkten, wobei höhere Werte eine größere Verringerung der Krankheitsaktivität bedeuten. Die Einzelkomponenten und somit auch der PsAJAI wurden zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit dem Schwellenwert ≥5 Punkten dargestellt. Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz. In der primären Analyse wurden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz ausgewertet. Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed

Studie	Operationalisierung
	values), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Es wird der Vergleich des mittleren PsAJAI zu Monat 12 inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (observed values). Als Sensitivitätsanalyse werden zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM) und eine ANCOVA unter der Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt. Außerdem werden die Ergebnisse der Einzelkomponenten jeweils mit dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥30% berichtet um deren Einfluss auf das Ergebnis des Scores wiederzugeben. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert.
ANCOVA: Analysis of covariance - Kovarianzanalyse; CRP: C-reaktives Protein; FAS: Full-analysis-set; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; JNT: Joint count measure; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measure; NRI: Non-responder imputation; PsAJAI: Psoriasis arthritis joint activity index; PAAP: Patient’s assessment of arthritis pain; PhysGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Arzt; PtGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PsAJAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; PsAJAI: Psoriasis arthritis joint activity index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Die durchgeführte Responderanalyse (Hauptanalyse) für den PsAJAI wurde anhand des (konservativen) NRI-Ansatzes durchgeführt. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed values), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Auch die Einzelkomponenten für den PsAJAI werden dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PsAJAI wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem PsAJAI≥5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
PsAJAI ≥5 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	82/107 (76,6)	73/106 (68,9)	1,11 [0,94; 1,31]; 0,2051 1,48 [0,81; 2,72]; 0,2041 0,08 [-0,04; 0,20]; 0,2014
Sensitivitätsanalysen			
PsAJAI ≥5 zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	82/95 (86,3)	73/92 (79,3)	1,09 [0,95; 1,24]; 0,2095 1,64 [0,76; 3,56]; 0,2086 0,07 [-0,04; 0,18]; 0,2052
OPAL BROADEN LOCF	86/107 (80,4)	78/105 (74,3)	1,08 [0,94; 1,25]; 0,2916 1,42 [0,74; 2,71]; 0,2908 0,06 [-0,05; 0,17]; 0,2888
OPAL BROADEN GLMM	82/95 (86,3)	73/92 (79,3)	- 1,74 [0,82; 3,72]; 0,1502 -
Einzelkomponenten			
TJC68 (Verbesserung ≥30%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	85/107 (79,4)	82/106 (77,4)	1,03 [0,89; 1,18]; 0,7123 1,13 [0,59; 2,17]; 0,7122 0,02 [-0,09; 0,13]; 0,7121

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
SJC66 (Verbesserung ≥30%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	85/107 (79,4)	83/106 (78,3)	1,02 [0,88; 1,17]; 0,8389 1,07 [0,55; 2,07]; 0,8389 0,01 [-0,10; 0,12]; 0,8389
HAQ-DI (Verbesserung ≥30%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	61/107 (57,0)	50/106 (47,2)	1,21 [0,93; 1,57]; 0,1534 1,49 [0,87; 2,55]; 0,1513 0,10 [-0,04; 0,23]; 0,1487
PAAP (Verbesserung ≥30%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	64/107 (59,8)	62/106 (58,5)	1,02 [0,82; 1,28]; 0,8444 1,06 [0,61; 1,82]; 0,8444 0,01 [-0,12; 0,15]; 0,8443
PhysGA-Arthritis (Verbesserung ≥30%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	82/107 (76,6)	82/106 (77,4)	0,99 [0,86; 1,15]; 0,9002 0,96 [0,51; 1,82]; 0,9002 -0,01 [-0,12; 0,11]; 0,9002
PtGA-Arthritis (Verbesserung ≥30%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	61/107 (57,0)	57/106 (53,8)	1,06 [0,83; 1,35]; 0,6351 1,14 [0,66; 1,96]; 0,6348 0,03 [-0,10; 0,17]; 0,6346
CRP (Verbesserung ≥30%) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	64/107 (59,8)	68/106 (64,2)	0,93 [0,76; 1,15]; 0,5148 0,83 [0,48; 1,45]; 0,5145 -0,04 [-0,17; 0,09]; 0,5139

ARD: Absolute Risikodifferenz; CRP: C-reaktives Protein; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; PAAP: Patient's assessment of arthritis pain; PhysGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Arzt; PsAJAI: Psoriasis arthritis joint activity index; PtGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Hauptanalyse - PsAJAI ≥5

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit PsAJAI-Response im Tofacitinib-Arm bei 76,6% und im Adalimumab-Arm bei 68,9%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,11 [0,94; 1,31]; p=0,2051).

Sensitivitätsanalysen - PsAJAI ≥5

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 1,09 [0,95; 1,24]; p=0,2095), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 1,08 [0,94; 1,25]; p=0,2916) und in der GLMM-Analyse

(OR [95%-KI]: 1,74 [0,82; 3,72]; p=0,1502) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Einzelkomponenten - PsAJAI

Die Analyse der Einzelkomponenten zeigte jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für mittlerer PsAJAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Tofacitinib 5 mg**				**Adalimumab 40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Hauptanalyse									
Mittlerer PsAJAI zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	95	-	6,68 (2,21)	-	92	-	6,66 (2,43)	-	0,02 [-0,65; 0,69]; 0,9504 0,01 [-0,28; 0,30]; 0,9504
Sensitivitätsanalysen									
Mittlerer PsAJAI zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	107	-	6,38 (0,23)	-	105	-	6,35 (0,23)	-	0,03 [-0,62; 0,68]; 0,9257 0,01 [-0,26; 0,28]; 0,9258
OPAL BROADEN MMRM	95	-	6,80 (0,24)	-	92	-	6,60 (0,24)		0,21 [-0,42; 0,83]; 0,5151 0,09 [-0,20; 0,38]; 0,5485

ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten des full-analysis-set zu Monat 12; MMRM: Mixed-effect model repeated measure; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PsAJAI: Psoriasis arthritis joint activity index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Hauptanalyse – Mittlerer PsAJAI

Hinsichtlich des mittleren PsAJAI zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: 0,02 [-0,65; 0,69]; p=0,9504).

Sensitivitätsanalysen – Mittlerer PsAJAI

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der Endpunkt ist international standardisiert, die zu begutachtenden Gelenke sind festgelegt. Der HAQ-DI ist ein international einheitlich verwendeter Fragebogen. Die Komponenten Schmerz, PhysGA-Arthritis und PtGA-Arthritis wurden einheitlich mittels einer VAS gemessen. Das CRP ist ein objektiv erhobener Messwert. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für den PsAJAI auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1.5 DAREA/DAPSA – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von DAREA/DAPSA

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Der Endpunkt DAREA wurde für die reaktive Arthritis entwickelt. Er umfasst die folgenden Komponenten: • Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (n von 68) (TJC68) • Anzahl der geschwollenen Gelenke (n von 66) (SJC6) • Arthritis-bedingter Schmerz (PAAP) (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 10 cm) • Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 10 cm) (PtGA-Arthritis) • CRP (mg/dL) In der Folge wurde der DAREA auch für die PsA validiert und für diese Indikation die Bezeichnung DAPSA vorgeschlagen. Die Bildung des Scores erfolgt durch folgende Gleichung: DAREA/DAPSA=SJC66+TJC68+PtGA-Arthritis+PAAP+CRP. Der DAREA/DAPSA kann Werte ab null annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bedeuten. Die Einzelkomponenten und somit auch der DAREA/DAPSA wurden zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 erhoben. Es wurden Responderanalysen zu Monat 12 mit den Schwellenwerten ≤3,3 (Remission) und ≤15 (MDA) durchgeführt. Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz. In der primären Analyse wurden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz ausgewertet. Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Es wird die mittlere Veränderung des DAREA/DAPSA zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (observed data). Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM) und eine ANCOVA unter der Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt. Außerdem werden die Ergebnisse der Einzelkomponenten jeweils als mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert berichtet, um deren Einfluss auf das Ergebnis des Scores wiederzugeben. Der Endpunkt wurde für die FAS Population analysiert.
ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: Disease activity in psoriatic arthritis; DAREA: Disease activity index for reactive arthritis; FAS: Full-analysis-set; LOCF: Last observation carried forward; MDA: Minimale Krankheitsaktivität (minimal disease activity); MMRM: Mixed-effect model repeated measure; NRI: Non-responder imputation; PAAP: Patient’s assessment of arthritis pain; PsA: Psoriasis-Arthritis; PtGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DAREA/DAPSA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

DAPSA: Disease activity in psoriatic arthritis; DAREA: Disease activity index for reactive arthritis; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Für den DAREA/DAPSA wurden Responderanalysen mit den Schwellenwerten ≤3,3 und ≤15 durchgeführt. Die durchgeführten Responderanalysen (Hauptanalysen) für den DAREA/DAPSA wurden anhand des (konservativen) NRI-Ansatzes durchgeführt. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Auch die Einzelkomponenten für den DAREA/DAPSA werden dargestellt. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DAREA/DAPSA wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit DAREA/DAPSA≤3,3 (Remission) und DAREA/DAPSA ≤15 (MDA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	11/107 (10,3)	25/106 (23,6)	**0,44 [0,23; 0,84]; 0,0131** **0,37 [0,17; 0,80]; 0,0115** **-0,13 [-0,23; -0,03]; 0,0086**
Sensitivitätsanalysen			
DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission) zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	11/95 (11,6)	25/93 (26,9)	**0,43 [0,23; 0,82]; 0,0110** **0,36 [0,16; 0,78]; 0,0093** **-0,15 [-0,26; -0,04]; 0,0068**
OPAL BROADEN LOCF	11/107 (10,3)	25/106 (23,6)	**0,44 [0,23; 0,84]; 0,0131** **0,37 [0,17; 0,80]; 0,0115** **-0,13 [-0,23; -0,03]; 0,0086**
OPAL BROADEN GLMM	11/95 (11,6)	25/93 (26,9)	**-** **0,36 [0,16; 0,78]; 0,0103** **-**
Hauptanalyse			
DAREA/DAPSA ≤15 (MDA) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	58/107 (54,2)	62/106 (58,5)	0,93 [0,73; 1,17]; 0,5288 0,84 [0,49; 1,45]; 0,5285 -0,04 [-0,18; 0,09]; 0,5280
Sensitivitätsanalysen			
DAREA/DAPSA ≤15 (MDA) zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	58/95 (61,1)	62/93 (66,7)	0,92 [0,74; 1,14]; 0,4237 0,78 [0,43; 1,42]; 0,4235 -0,06 [-0,19; 0,08]; 0,4222
OPAL BROADEN LOCF	60/107 (56,1)	64/106 (60,4)	0,93 [0,74; 1,17]; 0,5248 0,84 [0,49; 1,45]; 0,5245 -0,04 [-0,18; 0,09]; 0,5240
OPAL BROADEN GLMM	58/95 (61,1)	62/93 (66,7)	- 0,84 [0,47; 1,51]; 0,5546 -

Studie Population	Tofacitinib 5 mg	Adalimumab 40 mg	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)	
ARD: Absolute Risikodifferenz; DAPSA: Disease activity in psoriatic arthritis; DAREA: Disease activity index for reactive arthritis; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; KI: Konfidenzintervall: LOCF: Last observation carried forward; MDA: Minimale Krabkheitsaktivität (minimal disease activity); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko			

Hauptanalyse - DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission) im Tofacitinib-Arm bei 10,3% und im Adalimumab-Arm bei 23,6%. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,44 [0,23; 0,84]; p=0,0131).

Sensitivitätsanalysen - DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission)

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 0,43 [0,23; 0,82]; p=0,0110), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 0,44 [0,23; 0,84]; p=0,0131) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 0,36 [0,16; 0,78]; p=0,0103) zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Tofacitinib.

Hauptanalyse - DAREA/DAPSA ≤15 (MDA)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit DAREA/DAPSA ≤15 (MDA) im Tofacitinib-Arm bei 54,2% und im Adalimumab-Arm bei 58,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,93 [0,73; 1,17]; p=0,5288).

Sensitivitätsanalysen - DAREA/DAPSA ≤15 (MDA)

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 0,92 [0,74; 1,14]; p=0,4237), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 0,93 [0,74; 1,17]; p=0,5248) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 0,84 [0,47; 1,51]; p=0,5546) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Veränderung des DAREA/DAPSA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Tofacitinib 5 mg**				**Adalimumab 40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Hauptanalyse									
Veränderung des DAREA/DAPSA zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	95	45,55 (20,33)	15,14 (14,29)	-30,61 (19,62)	92	38,52 (18,17)	13,84 (15,50)	-23,46 (16,23)	**-7,15 [-12,30; -1,99]; 0,0066** -0,40 [-0,69; -0,11]; 0,0079
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung des DAREA/DAPSA zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	107	-	-	-27,13 (1,46)	105	-	-	-24,56 (1,48)	-2,57 [-6,67; 1,53]; 0,2188 -0,17 [-0,44; 0,10]; 0,2186
OPAL BROADEN MMRM	95	-	-	-30,18 (1,60)	92	-	-	-24,82 (1,65)	**-5,35 [-9,60; -1,11]; 0,0137** -0,34 [-0,63; -0,05]; 0,0216
Einzelkomponenten									
Veränderung der TJC68 zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	95	20,52 (12,58)	6,27 (7,66)	-14,24 (12,09)	94	17,13 (11,20)	5,81 (10,50)	-10,88 (9,44)	**-3,36 [-6,45; -0,27]; 0,0331** -0,31 [-0,60; -0,02]; 0,0357
Veränderung der SJC66 zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	95	12,94 (9,89)	2,66 (5,24)	-10,47 (9,48)	94	9,83 (7,88)	2,26 (4,27)	-7,06 (5,72)	**-3,41 [-5,64; -1,18]; 0,0027** -0,43 [-0,72; -0,14]; 0,0035
Veränderung der PAAP zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	55,74 (22,85)	28,20 (23,22)	-27,48 (28,31)	93	50,68 (21,70)	28,12 (23,90)	-21,32 (26,76)	-6,16 [-14,01; 1,69]; 0,1241 -0,22 [-0,51; 0,06]; 0,1273

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**				**Adalimumab** **40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert** **Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert** **MW (SD)**	**Endwert** **MW (SD)**	**Adj. Veränderung** **MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert** **MW (SD)**	**Endwert** **MW (SD)**	**Adj. Veränderung** **MW (SD)**	
Veränderung der PtGA-Arthritis zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	54,67 (22,13)	29,69 (24,79)	-24,91 (28,97)	94	50,56 (22,99)	28,43 (23,20)	-20,99 (25,29)	-3,92 [-11,65; 3,81]; 0,3198 -0,14 [-0,43; 0,14]; 0,3224
Veränderung des CRP zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	10,50 (18,43)	3,84 (5,82)	-6,72 (17,72)	93	14,29 (24,70)	3,26 (5,43)	-11,39 (23,76)	4,67 [-1,32; 10,66]; 0,1265 0,22 [-0,06; 0,51]; 0,1276

adj.: Adjustiert; ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: Disease activity in psoriatic arthritis; DAREA: Disease activity index for reactive arthritis; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measure; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-analysis-set; PAAP: Patient’s assessment of arthritis pain; PtGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Hauptanalyse – Veränderung des DAREA/DAPSA

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des DAREA/DAPSA zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -7,15 [-12,30; -1,99]; p=0,0066), jedoch ist der Unterschied nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,40 [-0,69, -0,11]; p=0,0079).

Sensitivitätsanalyse – Veränderung des DAREA/DAPSA

Die Sensitivitätsanalyse mittels MMRM bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse. Die Sensitivitätsanalyse mittels ANCOVA zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Einzelkomponenten – DAREA/DAPSA

Hinsichtlich der TJC68 und der SJC66 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (TJC68 MWD [95%-KI]: -3,36 [-6,45; -0,27]; p=0,0331 und SJC66 MWD [95%-KI]: -3,41 [-5,64; -1,18]; p=0,0027). Bei der Analyse der PAAP, des PtGA-Arthritis und des CRP zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der Endpunkt ist international standardisiert, die zu begutachtenden Gelenke sind festgelegt. Die Komponenten Schmerz und PtGA-Arthritis wurden einheitlich mittels einer VAS gemessen. Das CRP ist ein objektiv erhobener Messwert. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für den DAREA/DAPSA auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1.6 CPDAI – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von CPDAI

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>OPAL BROADEN</td><td>Der CPDAI setzt sich aus folgenden fünf Domänen zusammen:
• Periphere Arthritis: Anzahl der geschwollenen oder druckschmerzhaften Gelenke und deren Funktionseinschränkung (TJC68 und SJC66 und HAQ-DI)
• Hauterkrankung (PASI [Erfassung ausschließlich bei betroffener Körperoberfläche von mindestens 3%] und DLQI)
• Enthesitis: LEI und Funktionseinschränkung (HAQ-DI)
• Daktylitis: Anzahl der betroffenen Finger und Zehen (digit score des DSS) und deren Funktionseinschränkung (HAQ-DI)
• Spinale Erkrankung (BASDAI und ASQOL)
<table>
<tr><th></th><th>Nicht betroffen (0)</th><th>Mild (1)</th><th>Moderat (2)</th><th>Schwer (3)</th></tr>
<tr><td>Periphere Arthritis</td><td></td><td>TJC68 ≤4
SJC66 ≤4
HAQ-DI <0,5</td><td>TJC68 ≤4
SJC66 ≤4
HAQ-DI ≥0,5
oder
TJC68 >4
SJC66 ≤4
HAQ-DI <0,5
oder
TJC68 ≤4
SJC66 >4
HAQ-DI <0,5</td><td>TJC68 >4
SJC66 >4
HAQ-DI ≥0,5</td></tr>
<tr><td>Hauter-krankung</td><td></td><td>PASI ≤10
DLQI ≤10</td><td>PASI ≤10
DLQI >10
oder
PASI >10
DLQI ≤10</td><td>PASI >10
DLQI >10</td></tr>
<tr><td>Enthesitis</td><td></td><td>LEI ≤3
HAQ-DI <0,5</td><td>LEI ≤3
HAQ-DI ≥0,5
oder
LEI >3
HAQ-DI <0,5</td><td>LEI >3
HAQ-DI ≥0,5</td></tr>
<tr><td>Daktylitis</td><td></td><td>Digit score ≤3
HAQ-DI <0,5</td><td>Digit score ≤3
HAQ-DI ≥0,5</td><td>Digit score >3
HAQ-DI ≥0,5</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Studie	Operationalisierung				
				oder Digit score >3 HAQ-DI <0,5	
	Spinale Erkrank-ung		BASDAI ≤4 ASQOL <6	BASDAI >4 ASQOL <6 oder BASDAI ≤4 ASQOL ≥6	BASDAI >4 ASQOL ≥6

Quelle: ((33)

Für jede Domäne wird die Krankheitsaktivität mit 0 (keine Aktivität) bis 3 (schwerste Aktivität) bewertet. Daher kann der CPDAI Werte zwischen 0 und 15 annehmen.

Der PASI, DLQI, digit score des DSS, LEI, BASDAI und ASQOL wurden zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben. Die anderen Einzelkomponenten wurden zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 erhoben.. Der DAREA/DAPSA wurden somit zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben.

Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit den Schwellenwerten <2 (Remission) und <4 (geringe Krankheitsaktivität) durchgeführt.
Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz.
In der primären Analyse wurden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz ausgewertet.
Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt.

Es wird die mittlere Veränderung des CPDAI zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (observed data).
Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM) und eine ANCOVA unter der Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt.

Außerdem werden die Ergebnisse der Einzelkomponenten mit dem Anteil der Patienten, die die jeweiligen Response-Kriterien der Einzelkomponenten erfüllen, berichtet, um deren Einfluss auf das Ergebnis des Scores wiederzugeben.

Der Endpunkt wurde für die FAS Population analysiert.

ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; ASQOL: Ankylosing spondylitis quality of life; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; DAPSA: Disease activity in psoriatic arthritis; DAREA: Disease activity index for reactive arthritis; DLQI: Dermatology life quality index; DSS: Dactylitis severity score; FAS: Full-analysis-set; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; LEI: Leeds enthesitis index; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measure; NRI: Non-responder imputation; PASI: Psoriasis area and severity index; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CPDAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Für den CPDAI werden Responderanalysen mit den Schwellenwerten <2 und <4 durchgeführt. Die durchgeführten Responderanalysen (Hauptanalysen) für den CPDAI wurden anhand des (konservativen) NRI-Ansatzes durchgeführt. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Auch die Einzelkomponenten für den CPDAI werden dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei mehr als 30%. Jedoch zeigten sich in der Hauptanalyse und den Sensitivitätsanalysen konsistente Effekte und die Robustheit und Größe der Effektschätzer des konservativen NRI-Ansatzes werden durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass wegen des konservativen NRI-Ansatzes und der vergleichbaren Ergebnisse über alle Analysen hinweg keine Verzerrung durch den Anteil an fehlenden Werten für den Endpunkt CPDAI vorliegt. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CPDAI wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit CPDAI <2 (Remission) und CPDAI <4 (LDA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
CPDAI <2 (Remission) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	4/107 (3,7)	10/106 (9,4)	0,40 [0,13; 1,22]; 0,1077 0,37 [0,11; 1,23]; 0,1048 -0,06 [-0,12; 0,01]; 0,0920
Sensitivitätsanalysen			
CPDAI <2 (Remission) zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	4/73 (5,5)	10/71 (14,1)	0,39 [0,13; 1,18]; 0,0963 0,35 [0,11; 1,19]; 0,0921 -0,09 [-0,18; 0,01]; 0,0799
OPAL BROADEN LOCF	4/83 (4,8)	10/78 (12,8)	0,38 [0,12; 1,15]; 0,0862 0,34 [0,10; 1,15]; 0,0826 -0,08 [-0,17; 0,01]; 0,0726
OPAL BROADEN GLMM	4/73 (5,5)	10/71 (14,1)	- 0,35 [0,10; 1,19]; 0,0922 -
Hauptanalyse			
CPDAI <4 (LDA) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	25/107 (23,4)	25/106 (23,6)	0,99 [0,61; 1,61]; 0,9697 0,99 [0,52; 1,86]; 0,9697 0,00 [-0,12; 0,11]; 0,9697
Sensitivitätsanalysen			
CPDAI <4 (LDA) zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	25/73 (34,2)	25/71 (35,2)	0,97 [0,62; 1,52]; 0,9032 0,96 [0,48; 1,90]; 0,9032 -0,01 [-0,17; 0,15]; 0,9032
OPAL BROADEN LOCF	27/83 (32,5)	25/78 (32,1)	1,02 [0,65; 1,59]; 0,9482 1,02 [0,53; 1,98]; 0,9482 0,01 [-0,14; 0,15]; 0,9482
OPAL BROADEN GLMM	25/73 (34,2)	25/71 (35,2)	- 0,98 [0,49; 1,95]; 0,9540 -

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Einzelkomponenten			
TJC68 ≤4 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	59/107 (55,1)	62/106 (58,5)	0,94 [0,75; 1,19]; 0,6218 0,87 [0,51; 1,50]; 0,6217 -0,03 [-0,17; 0,10]; 0,6214
SJC66 ≤4 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	81/107 (75,7)	76/106 (71,7)	1,06 [0,90; 1,24]; 0,5076 1,23 [0,67; 2,27]; 0,5073 0,04 [-0,08; 0,16]; 0,5067
HAQ-DI <0,5 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	43/107 (40,2)	45/106 (42,5)	0,95 [0,69; 1,30]; 0,7371 0,91 [0,53; 1,57]; 0,7370 -0,02 [-0,15; 0,11]; 0,7370
PASI ≤10 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	72/107 (67,3)	69/106 (65,1)	1,03 [0,85; 1,25]; 0,7350 1,10 [0,63; 1,95]; 0,7349 0,02 [-0,11; 0,15]; 0,7348
DLQI ≤10 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	86/107 (80,4)	83/106 (78,3)	1,03 [0,90; 1,18]; 0,7090 1,14 [0,58; 2,20]; 0,7089 0,02 [-0,09; 0,13]; 0,7088
LEI ≤3 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	89/107 (83,2)	92/106 (86,8)	0,96 [0,86; 1,07]; 0,4607 0,75 [0,35; 1,60]; 0,4613 -0,04 [-0,13; 0,06]; 0,4596
Digit score des DSS ≤3 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	87/107 (81,3)	89/106 (84,0)	0,97 [0,86; 1,11]; 0,6093 0,83 [0,41; 1,70]; 0,6095 -0,03 [-0,13; 0,08]; 0,6089
BASDAI ≤4 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	58/107 (54,2)	64/106 (60,4)	0,90 [0,71; 1,13]; 0,3636 0,78 [0,45; 1,34]; 0,3629 -0,06 [-0,19; 0,07]; 0,3616

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
ASQOL <6 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	48/107 (44,9)	53/106 (50,0)	0,90 [0,68; 1,19]; 0,4533 0,81 [0,48; 1,39]; 0,4527 -0,05 [-0,19; 0,08]; 0,4520

ARD: Absolute Risikodifferenz; ASQOL: Ankylosing spondylitis quality of life; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; DLQI: Dermatology life quality index; DSS: Dactylitis severity score; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; KI: Konfidenzintervall; LDA: Low disease activity; LEI: Leeds enthesitis index; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; PASI: Psoriasis area and severity index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke;

Hauptanalyse – CPDAI <2 (Remission)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit CPDAI ≤2 (Remission) im Tofacitinib-Arm bei 3,7% und im Adalimumab-Arm bei 9,4%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,40 [0,13; 1,22]; p=0,1077).

Sensitivitätsanalysen – CPDAI <2 (Remission)

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 0,39 [0,13; 1,18]; p=0,0963), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 0,38 [0,12; 1,15]; p=0,0862) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 0,35 [0,10; 1,19]; p=0,0922) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hauptanalyse – CPDAI <4 (LDA)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit CPDAI <4 (LDA) im Tofacitinib-Arm bei 23,4% und im Adalimumab-Arm bei 23,6%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,99 [0,61; 1,61]; p=0,9697).

Sensitivitätsanalysen – CPDAI <4 (LDA)

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 0,97 [0,62; 1,52]; p=0,9032), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 1,02 [0,65; 1,59]; p=0,9482) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 0,98 [0,49; 1,95]; p=0,9540) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Einzelkomponenten – CPDAI

Die Analyse der Einzelkomponenten zeigte jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Veränderung des CPDAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Tofacitinib 5 mg**				**Adalimumab 40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Hauptanalyse									
Veränderung des CPDAI zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	71	9,90 (2,39)	5,12 (2,96)	-4,86 (2,96)	70	9,74 (2,84)	4,99 (3,19)	-4,57 (3,38)	-0,29 [-1,34; 0,76]; 0,5910 -0,09 [-0,42; 0,24]; 0,5917
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung des CPDAI zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	81	-	-	-4,66 (0,32)	77	-	-	-4,33 (0,33)	-0,34 [-1,24; 0,57]; 0,4685 -0,12 [-0,43; 0,20]; 0,4693
OPAL BROADEN MMRM	71	-	-	-5,07 (0,36)	70	-	-	-4,68 (0,37)	-0,39 [-1,34; 0,55]; 0,4127 -0,13 [-0,46; 0,21]; 0,4530

adj.: Adjustiert; ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measure; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-analysis-set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Hauptanalyse – Veränderung des CPDAI

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des CPDAI zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,29 [-1,34; 0,76]; p=0,5910).

Sensitivitätsanalysen – Veränderung des CPDAI

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der Endpunkt ist international standardisiert, die zu begutachtenden Gelenke sind festgelegt. Der HAQ-DI ist ein international einheitlich verwendeter Fragebogen. Der PASI ist ein etablierter Endpunkt, der die Hautveränderungen bei der Psoriasis beschreibt und der weltweit einheitlich erhoben wird. Der DLQI ist ein etablierter Fragebogen, mittels dessen die Beeinträchtigung der Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen gemessen wird. Er wird weltweit einheitlich erhoben. Der LEI ist ein etablierter Endpunkt zur Bestimmung der Enthesitis. Die zu untersuchenden Sehnenansätze sind festgelegt. Zur Bestimmung der Daktylitis werden alle Finger und Zehen untersucht, so dass eine einheitliche Begutachtung gewährleistet ist. Um die axiale Beteiligung zu messen, wurden BASDAI und ASQOL herangezogen. Dies sind standardisierte Fragebögen, die für die Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. der Lebensqualität bei ankylosierender Spodylitis entwickelt wurden. Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für den CPDAI auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1.7 MDA – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von MDA

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Eine MDA (minimal disease activity) setzt sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammen: • Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC68; n von 68) (TJC) ≤1 • Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC66; n von 66) (SJC) ≤1 • PASI ≤1 oder betroffene Körperoberfläche ≤3% • Arthritis-bedingter Schmerz (PAAP) (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100 mm) ≤15 • Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100 mm) (PtGA-Arthritis) ≤20 • Körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des HAQ-DI ≤0,5 • LEI ≤1 Eine MDA liegt dann vor, wenn fünf der sieben Hauptmerkmale erreicht werden. Der PASI (Erfassung ausschließlich bei betroffener Körperoberfläche von mindestens 3%), die BSA und der LEI wurden zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben. Die anderen Einzelkomponenten wurden zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 erhoben. Die MDA wurde somit zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 dargestellt. Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz. In der primären Analyse wurden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz ausgewertet. Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Außerdem werden die Ergebnisse der Einzelkomponenten jeweils mit dem Anteil der Patienten, die die jeweiligen Response-Kriterien der Einzelkomponenten erfüllen, berichtet, um deren Einfluss auf das Ergebnis des Scores wiederzugeben. Der Endpunkt wurde für die FAS Population analysiert.
BSA: Body surface area; FAS: Full-analysis-set; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; LEI: Leeds enthesitis index; LOCF: Last observation carried forward; MDA: Minimale Krankheitsaktivität; NRI: Non-responder imputation; PAAP: Patient's assessment of arthritis pain; PASI: Psoriasis area and severity index; PtGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke;VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MDA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; MDA: Minimale Krankheitsaktivität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Für die MDA werden die präspezifizierten Responderanalysen anhand des (konservativen) NRI-Ansatzes durchgeführt. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Auch die Einzelkomponenten für die MDA werden dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MDA wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit MDA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
MDA zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	40/107 (37,4)	42/106 (39,6)	0,94 [0,67; 1,33]; 0,7371 0,91 [0,52; 1,58]; 0,7370 -0,02 [-0,15; 0,11]; 0,7369
Sensitivitätsanalysen			
MDA zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	40/95 (42,1)	42/94 (44,7)	0,94 [0,68; 1,31]; 0,7210 0,90 [0,51; 1,60]; 0,7210 -0,03 [-0,17; 0,12]; 0,7208
OPAL BROADEN LOCF	42/106 (39,6)	43/106 (40,6)	0,98 [0,70; 1,36]; 0,8886 0,96 [0,56; 1,67]; 0,8886 -0,01 [-0,14; 0,12]; 0,8885
OPAL BROADEN GLMM	40/95 (42,1)	42/94 (44,7)	- 0,94 [0,53; 1,68]; 0,8420 -
Einzelkomponenten			
TJC68 ≤1 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	27/107 (25,2)	48/106 (45,3)	**0,56 [0,38; 0,82]; 0,0031** **0,41 [0,23; 0,73]; 0,0024** **-0,20 [-0,33; -0,08]; 0,0017**
SJC66 ≤1 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	62/107 (57,9)	60/106 (56,6)	1,02 [0,81; 1,29]; 0,8433 1,06 [0,61; 1,82]; 0,8433 0,01 [-0,12; 0,15]; 0,8433
PASI ≤1 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	44/107 (41,1)	35/106 (33,0)	1,25 [0,88; 1,77]; 0,2236 1,42 [0,81; 2,48]; 0,2216 0,08 [-0,05; 0,21]; 0,2192
BSA ≤3% zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	72/107 (67,3)	74/106 (69,8)	0,96 [0,80; 1,16]; 0,6920 0,89 [0,50; 1,59]; 0,6920 -0,03 [-0,15; 0,10]; 0,6918

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
PAAP ≤15 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	35/107 (32,7)	41/106 (38,7)	0,85 [0,59; 1,22]; 0,3646 0,77 [0,44; 1,35]; 0,3637 -0,06 [-0,19; 0,07]; 0,3624
PtGA-Arthritis ≤20 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	46/107 (43,0)	43/106 (40,6)	1,06 [0,77; 1,46]; 0,7199 1,11 [0,64; 1,91]; 0,7198 0,02 [-0,11; 0,16]; 0,7197
HAQ-DI ≤0,5 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	51/107 (47,7)	49/106 (46,2)	1,03 [0,78; 1,37]; 0,8336 1,06 [0,62; 1,82]; 0,8336 0,01 [-0,12; 0,15]; 0,8335
LEI ≤1 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	81/107 (75,7)	82/106 (77,4)	0,98 [0,84; 1,14]; 0,7754 0,91 [0,48; 1,72]; 0,7754 -0,02 [-0,13; 0,10]; 0,7753

ARD: Absolute Risikodifferenz; BSA: Body surface area; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; HAQ DI: Health assessment questionnaire disability index; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds enthesitis index; LOCF: Last observation carried forward; MDA: Minimale Krankheitsaktivität; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; PAAP: Patient's assessment of arthritis pain; PASI: Psoriasis area and severity index; PtGA-Arthritis: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Arthritis durch den Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Hauptanalyse - MDA

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit MDA im Tofacitinib-Arm bei 37,4% und im Adalimumab-Arm bei 39,6%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,94 [0,67; 1,33]; p=0,7371).

Sensitivitätsanalysen - MDA

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 0,94 [0,68; 1,31]; p=0,7210), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 0,98 [0,70; 1,36]; p=0,8886) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 0,94 [0,53; 1,68]; p=0,8420) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Einzelkomponenten - MDA

Für die Analyse der Einzelkomponente TJC68 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,56 [0,38; 0,82]; p=0,0031). Die Analyse der restlichen Einzelkomponenten zeigte jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der Endpunkt ist international standardisiert, die zu begutachtenden Gelenke sind festgelegt. Der HAQ-DI ist ein international einheitlich verwendeter Fragebogen. Der PASI ist ein etablierter Endpunkt, der die Hautveränderungen bei der Psoriasis beschreibt und der weltweit einheitlich erhoben wird. Die Komponenten Schmerz und PtGA-Arthritis wurden einheitlich mittels einer VAS gemessen. Der LEI ist ein etablierter Endpunkt zur Bestimmung der Enthesitis. Die zu untersuchenden Sehnenansätze sind festgelegt. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für die MDA auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1.8 PASDAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von PASDAS

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Der PASDAS wird aus folgenden acht Komponenten berechnet: • Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC68, n von 68) • Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC66, n von 66) • Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Arzt (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100 mm) (PhysGA-PsA) • Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Patienten (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100 mm) (PtGA-PsA) • DSS (Wertebereich von 0 bis 60)

Studie	Operationalisierung
	• LEI (Wertebereich von 0 bis 6) • CRP (mg/L) • PCS des SF-36 (Wertebereich von 0 bis 100) Die Bildung des Scores erfolgt durch folgende Gleichung: $PASDAS=([(0{,}18*\sqrt{VAS_{PhysGA\text{-}PsA}})+(0{,}159*\sqrt{VAS_{PtGA\text{-}PsA}})-(0{,}253*\sqrt{SF\text{-}36}-PCS)+(0{,}101*\ln(SJC+1)]+[0{,}048*\ln(TJC+1)]+[0{,}23*\ln(LEI+1)]+[0{,}377*\ln(DSS+1)]+[0{,}102*\ln(CRP+1)]+2)*1{,}5$ Der PASDAS kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bedeuten (34). Der DSS, PhysGA-PsA, PtGA-PsA, PCS des SF-36 und LEI wurden zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben. . Die anderen Einzelkomponenten wurden zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 erhoben. Der PASDAS wurde somit zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben. Es wurden Responderanalysen zu Monat 12 mit den Schwellenwerten <2,4 (Remission) (10) und <3,2 (LDA) (34) durchgeführt. Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz. In der primären Analyse wurden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz ausgewertet. Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Es wird die mittlere Veränderung des PASDAS zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (observed data). Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM) und eine ANCOVA unter der Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt. Außerdem werden die Ergebnisse der Einzelkomponenten jeweils als mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert berichtet, um deren Einfluss auf das Ergebnis des Scores wiederzugeben. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert.
ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; CRP: C-reaktives Protein; DSS: Dactylitis severity score; FAS: Full-analysis-set; LDA: Geringe Krankheitsaktivität; LEI: Leeds enthesitis index; ln: Natürlicher Logarithmus; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measures; NRI: Non-responder imputation; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PCS: Physical component score; PhysGA-PsA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Arzt; PsA: Psoriasis-Arthritis; PtGA-PsA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Patienten; SF-36: Short Form 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke;VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASDAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Für den PASDAS wurden Responderanalysen mit den Schwellenwerten <2,4 und <3,2 durchgeführt. Die durchgeführten Responderanalysen (Hauptanalysen) für den PASDAS wurden anhand des (konservativen) NRI-Ansatzes durchgeführt. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Auch die Einzelkomponenten des PASDAS werden dargestellt. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PASDAS wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit PASDAS <2,4 (Remission) und PASDAS <3,2 (LDA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
PASDAS <2,4 (Remission) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	27/107 (25,2)	32/106 (30,2)	0,84 [0,54; 1,29]; 0,4204 0,78 [0,43; 1,43]; 0,4196 -0,05 [-0,17; 0,07]; 0,4185
Sensitivitätsanalysen			
PASDAS <2,4 (Remission) zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	27/95 (28,4)	32/93 (34,4)	0,83 [0,54; 1,26]; 0,3779 0,76 [0,41; 1,40]; 0,3770 -0,06 [-0,19; 0,07]; 0,3757
OPAL BROADEN LOCF	27/106 (25,5)	32/106 (30,2)	0,84 [0,55; 1,30]; 0,4447 0,79 [0,43; 1,44]; 0,4440 -0,05 [-0,17; 0,07]; 0,4429
OPAL BROADEN GLMM	27/95 (28,4)	32/93 (34,4)	- 0,76 [0,41; 1,42]; 0,3872 -
Hauptanalyse			
PASDAS <3,2 (LDA) zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	52/107 (48,6)	47/106 (44,3)	1,10 [0,82; 1,46]; 0,5338 1,19 [0,69; 2,04]; 0,5334 0,04 [-0,09; 0,18]; 0,5329
Sensitivitätsanalysen			
PASDAS <3,2 (LDA) zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	52/95 (54,7)	47/93 (50,5)	1,08 [0,83; 1,42]; 0,5649 1,18 [0,67; 2,10]; 0,5644 0,04 [-0,10; 0,19]; 0,5639
OPAL BROADEN LOCF	55/106 (51,9)	49/106 (46,2)	1,12 [0,85; 1,48]; 0,4108 1,26 [0,73; 2,15]; 0,4100 0,06 [-0,08; 0,19]; 0,4090
OPAL BROADEN GLMM	52/95 (54,7)	47/93 (50,5)	- 1,24 [0,70; 2,19]; 0,4634 -

ARD: Absolute Risikodifferenz; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; KI: Konfidenzintervall; LDA: Geringe Krankheitsaktivität; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Hauptanalyse - PASDAS <2,4 (Remission)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit PASDAS ≤2,4 (Remission) im Tofacitinib-Arm bei 25,2% und im Adalimumab-Arm bei 30,2%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,84 [0,54; 1,29]; p=0,4204).

Sensitivitätsanalysen - PASDAS <2,4 (Remission)

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 0,83 [0,54; 1,26]; p=0,3779), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 0,84 [0,55; 1,30]; p=0,4447) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 0,76 [0,41; 1,42]; p=0,3872) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hauptanalyse - PASDAS <3,2 (LDA)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit PASDAS ≤3,2 (LDA) im Tofacitinib-Arm bei 48,6% und im Adalimumab-Arm bei 44,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,10 [0,82; 1,46]; p=0,5338).

Sensitivitätsanalysen - PASDAS <3,2 (LDA)

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 1,08 [0,83; 1,42]; p=0,5649), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 1,12 [0,85; 1,48]; p=0,4108) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 1,24 [0,70; 2,19]; p=0,4634) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung des PASDAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**				**Adalimumab** **40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert** **Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert** **MW (SD)**	**Endwert** **MW (SD)**	**Adj. Veränderung** **MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert** **MW (SD)**	**Endwert** **MW (SD)**	**Adj. Veränderung** **MW (SD)**	
Hauptanalyse									
Veränderung des PASDAS zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	93	6,04 (1,15)	3,29 (1,37)	-2,72 (1,43)	93	5,92 (1,25)	3,20 (1,56)	-2,66 (1,56)	-0,07 [-0,49; 0,37]; 0,7685 -0,04 [-0,33; 0,25]; 0,7688
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung des PASDAS zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	104	-	-	-2,57 (0,13)	106	-	-	-2,51 (0,13)	-0,06 [-0,43; 0,31]; 0,7674 -0,04 [-0,31; 0,23]; 0,7675
OPAL BROADEN MMRM	93	-	-	-2,78 (0,14)	93	-	-	-2,68 (0,14)	-0,10 [-0,47; 0,27]; 0,6031 -0,07 [-0,36; 0,22]; 0,6307
Einzelkomponenten									
Veränderung der TJC68 zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	95	20,52 (12,58)	6,27 (7,66)	-14,24 (12,09)	94	17,13 (11,20)	5,81 (10,50)	-10,88 (9,44)	**-3,36 [-6,45; -0,27]; 0,0331** -0,31 [-0,60; -0,02]; 0,0357
Veränderung der SJC66 zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	95	12,94 (9,89)	2,66 (5,24)	-10,47 (9,48)	94	9,83 (7,88)	2,26 (4,27)	-7,06 (5,72)	**-3,41 [-5,64; -1,18]; 0,0027** -0,43 [-0,72; -0,14]; 0,0035
Veränderung der PhysGA-PsA zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	94	52,40 (21,22)	16,35 (15,55)	-36,10 (24,92)	94	52,21 (17,52)	16,53 (17,48)	-35,65 (22,72)	-0,46 [-7,27; 6,36]; 0,8958 -0,02 [-0,31; 0,27]; 0,8959

Studie Population	**Tofacitinib 5 mg**				**Adalimumab 40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Veränderung der PGJS/PtGA-PsA zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	61,99 (20,90)	31,48 (25,42)	-30,95 (27,69)	94	59,75 (23,85)	31,92 (25,64)	-26,63 (29,18)	-4,32 [-12,42; 3,77]; 0,2950 -0,15 [-0,44; 0,13]; 0,2967
Veränderung des DSS zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	94	5,24 (7,56)	0,88 (3,04)	-4,28 (6,80)	94	4,39 (6,77)	0,90 (3,69)	-2,94 (5,43)	-1,34 [-3,10; 0,42]; 0,1354 -0,22 [-0,50; 0,07]; 0,1382
Veränderung des CRP zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	10,50 (18,43)	3,84 (5,82)	-6,72 (17,72)	93	14,29 (24,70)	3,26 (5,43)	-11,39 (23,76)	4,67 [-1,32; 10,66]; 0,1265 0,22 [-0,06; 0,51]; 0,1276
Veränderung des SF-36 Körperlicher Komponentenscore (PCS) zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	35,35 (7,87)	42,59 (8,43)	7,06 (8,21)	94	35,94 (8,57)	42,97 (9,96)	6,52 (8,28)	0,54 [-1,81; 2,88]; 0,6526 0,07 [-0,22; 0,35]; 0,6531
Veränderung des LEI zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	95	1,79 (1,67)	0,60 (1,20)	-1,17 (1,66)	94	1,62 (1,44)	0,53 (1,04)	-1,06 (1,28)	-0,10 [-0,53; 0,32]; 0,6272 -0,07 [-0,36; 0,22]; 0,6284

ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; CRP: C-reaktives Protein; DSS: Dactylitis severity score; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds enthesitis index; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PCS: Physical component score; PGJS: Patient's global joint and skin assessment; PhysGA-PsA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Arzt; PsA: Psoriasis-Arthritis; PtGA-PsA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Hauptanalyse – Veränderung des PASDAS

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des PASDAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,07 [-0,49; 0,37]; p=0,7685).

Sensitivitätsanalysen – Veränderung des PASDAS

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Einzelkomponenten - PASDAS

Hinsichtlich der TJC68 und der SJC66 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (TJC68 MWD [95%-KI]: -3,36 [-6,45; -0,27]; p=0,0331 und SJC66 MWD [95%-KI]: -3,41 [-5,64; -1,18]; p=0,0027). Bei der Analyse der PhysGA-PsA, PGJS/PtGA-PsA, DSS, CRP, SF36 Physischer Komponentenscore und LEI zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der Endpunkt ist international standardisiert, die zu begutachtenden Gelenke sind festgelegt. PhysGA-PsA und PtGA-PsA wurden einheitlich mittels einer VAS gemessen. Das CRP ist ein objektiv erhobener Messwert. Der LEI ist ein etablierter Endpunkt zur Bestimmung der Enthesitis. Die zu untersuchenden Sehnenansätze sind festgelegt. Zur Bestimmung des DSS wurden alle Finger und Zehen untersucht, so dass eine einheitliche Begutachtung gewährleistet ist. Der SF-36 ist ein international einheitlich verwendeter generischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbedingten Lebensqualität. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für den PASDAS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität - Rheumatologische Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.2.1 TJC68 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von TJC68

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Die Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC) wird von insgesamt 68 Gelenken bestimmt. **Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (n von 68):** Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Oberkörper: Temporomandibular-, Sternoklavikular-, Akromioklavikulargelenk Obere Extremitäten: Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke, Daumeninterphalangealgelenk, proximale und distale Interphalangealgelenke Untere Extremitäten: Hüft-, Knie-, Sprung-, Fußwurzelgelenk, Zehengrundgelenke, Interphalangealgelenk des großen Zehs, proximale und distale Interphalangealgelenke. Der TJC68 kann Werte von 0-68 einnehmen, wobei höhere Werte einer höheren Anzahl betroffener Gelenke entsprechen. Der TJC68 wurde zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 erhoben. Es wird die mittlere Veränderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (observed data). Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM) und eine ANCOVA unter der Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt. Der Endpunkt wurde für die FAS Population analysiert.
ANCOVA: Analysis of covariance - Kovarianzanalyse; FAS: Full-analysis-set; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measures; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TJC68 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Für die Mittelwertdifferenzen (MWD) der TJC68 wird die Hauptanalyse gemäß dem observed-data-Ansatz (keine Imputation) ausgewertet. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse einer ANCOVA mit LOCF-Imputation und ein gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TJC68 wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung der TJC68 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Tofacitinib 5 mg**				**Adalimumab 40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Hauptanalyse									
Veränderung der TJC68 zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	95	20,52 (12,58)	6,27 (7,66)	-14,24 (12,09)	94	17,13 (11,20)	5,81 (10,50)	-10,88 (9,44)	**-3,36 [-6,45; -0,27]; 0,0331** -0,31 [-0,60; -0,02]; 0,0357
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung der TJC68 zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	107	-	-	-12,98 (0,88)	106	-	-	-11,68 (0,89)	-1,30 [-3,76; 1,16]; 0,2988 -0,14 [-0,41; 0,13]; 0,2992
OPAL BROADEN MMRM	95	-	-	-14,34 (1,01)	94	-	-	-11,56 (1,03)	**-2,78 [-5,45; -0,11]; 0,0416** -0,28 [-0,57; 0,01]; 0,0568

adj.: Adjustiert; ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-analysis-set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Hauptanalyse – Veränderung der TJC68

Hinsichtlich der mitleren Veränderung zu Baseline der TJC68 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -3,36 [-6,45; -0,27]; p=0,0331).

Sensitivitätsanalysen – Veränderung der TJC68

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der Endpunkt ist international standardisiert, die zu begutachtenden Gelenke sind festgelegt. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für die TJC auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.2 SJC66 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von SJC66

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Die Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC) wird von insgesamt 66 Gelenken bestimmt. **Anzahl geschwollener Gelenke (66):** Hierzu werden folgende Gelenke auf beiden Körperseiten untersucht: Oberkörper: Temporomandibular-, Sternoklavikular-, Akromioklavikulargelenk Obere Extremitäten: Schulter-, Ellbogen-, Handgelenk, Fingergrundgelenke, Daumeninterphalangealgelenk, proximale und distale Interphalangealgelenke Untere Extremitäten: Knie-, Sprung-, Fußwurzelgelenk, Zehengrundgelenke, Interphalangealgelenk des großen Zehs, proximale und distale Interphalangealgelenke. Der SJC66 kann Werte von 0 bis 66 einnehmen, wobei höhere Werte einer höheren Anzahl betroffener Gelenke entsprechen. Der SJC66 wurde zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 erhoben. Es wird die mittlere Veränderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (observed data). Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM) und eine ANCOVA unter der Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt. Der Endpunkt wurde für die FAS Population analysiert.
ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; FAS: Full-analysis-set; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measures; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke;	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SJC66 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Für die MWD der SJC66 wurde die Hauptanalyse gemäß dem observed-data-Ansatz (keine Imputation) ausgewertet. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse einer ANCOVA mit LOCF-Imputation und ein gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SJC66 wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Veränderung der SJC66 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Tofacitinib 5 mg**				**Adalimumab 40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Hauptanalyse									
Veränderung der SJC66zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	95	12,94 (9,89)	2,66 (5,24)	-10,47 (9,48)	94	9,83 (7,88)	2,26 (4,27)	-7,06 (5,72)	**-3,41 [-5,64; -1,18]; 0,0027** -0,43 [-0,72; -0,14]; 0,0035
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung der SJC66 zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	107	-	-	-8,70 (0,46)	106	-	-	-7,92 (0,46)	-0,79 [-2,08; 0,50]; 0,2317 -0,16 [-0,43; 0,11]; 0,2312
OPAL BROADEN MMRM	95	-	-	-9,75 (0,52)	94	-	-	-7,77 (0,53)	**-1,98 [-3,37; -0,60]; 0,0052** -0,39 [-0,67; -0,10]; 0,0092

adj.: Adjustiert; ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-analysis-set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke;

Hauptanalyse – Veränderung der SJC66

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline der SJC66 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -3,41 [-5,64; -1,18]; p=0,0027).

Sensitivitätsanalysen – Veränderung der SJC66

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der Endpunkt ist international standardisiert, die zu begutachtenden Gelenke sind festgelegt. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für die SJC auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.3 PAAP – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von PAAP

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Arthritis-bedingter Schmerz (PAAP) (gemessen mittels VAS mit Wertebereich von 0 bis 100 mm) Der PAAP wurde zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 erhoben. Es wird die mittlere Veränderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (observed data). Der PAAP wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM) und eine ANCOVA unter der Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt. Der Endpunkt wurde für die FAS Population analysiert.
ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; FAS: Full-analysis-set; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measures PAAP; Patient’s assessment of arthritis pain; VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PAAP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; PAAP: Patient’s assessment of arthritis pain; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Für die MWD der PAAP wurde die Hauptanalyse gemäß dem observed-data-Ansatz (keine Imputation) ausgewertet. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse einer ANCOVA mit LOCF-Imputation und ein gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PAAP wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Veränderung der PAAP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Tofacitinib 5 mg**				**Adalimumab 40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Hauptanalyse									
Veränderung der PAAP zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	55,74 (22,85)	28,20 (23,22)	-27,48 (28,31)	93	50,68 (21,70)	28,12 (23,90)	-21,32 (26,76)	-6,16 [-14,01; 1,69]; 0,1241 -0,22 [-0,51; 0,06]; 0,1273
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung der PAAP zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	107	-	-	-24,62 (2,21)	105	-	-	-22,35 (2,23)	-2,26 [-8,44; 3,92]; 0,4720 -0,10 [-0,37; 0,17]; 0,4719
OPAL BROADEN MMRM	96	-	-	-27,97 (2,40)	93	-	-	-23,63 (2,46)	-4,34 [-10,64; 1,96]; 0,1764 -0,18 [-0,47; 0,10]; 0,2093

adj.: Adjustiert; ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-analysis-set; PAAP: Patient's assessment of arthritis pain; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Hauptanalyse - Veränderung der PAAP

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline der PAAP zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -6,16 [-14,01; 1,69]; p=0,1241).

Sensitivitätsanalyse - Veränderung der PAAP

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Die Einschätzung des durch die Arthritis verursachten Schmerzes durch den Patienten wurde einheitlich mittels einer VAS gemessen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für die PAAP auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.4 PtGA-Arthritis – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von PtGA-Arthritis

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Die PtGA-Arthritis ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei der der Patient auf einer visuellen Analogskala die Frage nach dem aktuellen Befinden, bezogen auf die Arthritis, auf einer Skala von 0 (sehr gut) bis 100 (sehr schlecht) beurteilt. Der PtGA-Arthritis wurde zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 erhoben. Es wird die mittlere Veränderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (observed data). Die PtGA-Arthritis wurde zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM) und eine ANCOVA unter der Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert.
ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; FAS: Full-analysis-set; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Mixed-effect model repeated measures; PtGA-Arthritis: Patient’s global assessment of arthritis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PtGA-Arthritis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; PtGA-Arthritis: Patient’s global assessment of arthritis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Für die MWD der PtGA-Arthritis wurde die Hauptanalyse gemäß dem observed-data- Ansatz (keine Imputation) ausgewertet. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse einer ANCOVA mit LOCF-Imputation und ein gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PtGA-Arthritis wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Veränderung der PtGA-Arthritis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Tofacitinib 5 mg**				**Adalimumab 40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Hauptanalyse									
Veränderung der PtGA-Arthritis zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	54,67 (22,13)	29,69 (24,79)	-24,91 (28,97)	94	50,56 (22,99)	28,43 (23,20)	-20,99 (25,29)	-3,92 [-11,65; 3,81]; 0,3198 -0,14 [-0,43; 0,14]; 0,3224
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung der PtGA-Arthritis zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	107	-	-	-22,58 (2,13)	106	-	-	-21,66 (2,14)	-0,92 [-6,86; 5,02]; 0,7616 -0,04 [-0,31; 0,23]; 0,7615
OPAL BROADEN MMRM	96	-	-	-25,95 (2,31)	94	-	-	-23,57 (2,36)	-2,39 [-8,43; 3,66]; 0,4385 -0,10 [-0,39; 0,18]; 0,4715

adj.: Adjustiert; ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: mixed-effct model repeated measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-analysis-set; PtGA-Arthritis: Patient's global assessment of arthritis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Hauptanalyse – Veränderung der PtGA-Arthritis

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline der PtGA-Arthritis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -3,92 [-11,65; 3,81]; p=0,3198).

Sensitivitätsanalyse – Veränderung der PtGA-Arthritis

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Die PtGA-Arthritis wurde einheitlich mittels einer VAS gemessen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für die PtGA-Arthritis auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.5 PGJS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung von PGJS

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Das PGJS ist ein Instrument für die Erfassung der Krankheitsaktivität, bei der der Patient auf einer visuellen Analogskala die Frage nach der Einschränkung auf das Befinden in der letzten Woche, jeweils durch die Psoriasis und Arthritis (PsA), durch die Arthritis allein und durch die Psoriasis allein, auf einer Skala von 0 (hervorragend) bis 100 mm (schlecht) beurteilt. Die drei Skalen geben die vom Patienten selbst berichtete Einschätzung der Krankheitsaktivität wieder. Der PGJS (PGJS/PtGA-PsA, PGJS-Psoriasis und PGJS-Arthritis) wurde zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben. Es wird die mittlere Veränderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (observed data). Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM) und eine ANCOVA unter der Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt. Der Endpunkt wurde für die FAS Population analysiert.
ANCOVA: Analysis of covariance - Kovarianzanalyse; FAS: Full analysis set; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; PGJS: Patient’s global joint and skin assessment; PsA: Psoriasis-Arthritis; PtGA-PsA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Patienten	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGJS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; PGJS: Patient’s global joint and skin assessment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Für die MWD der PGJS wurde die Hauptanalyse gemäß dem observed-data-Ansatz (keine Imputation) ausgewertet. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse einer ANCOVA mit LOCF-Imputation und ein gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGJS wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Veränderung der PGJS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Tofacitinib 5 mg**				**Adalimumab 40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Hauptanalyse									
Veränderung der PGJS/PtGA-PsA zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	61,99 (20,90)	31,48 (25,42)	-30,95 (27,69)	94	59,75 (23,85)	31,92 (25,64)	-26,63 (29,18)	-4,32 [-12,42; 3,77]; 0,2950 -0,15 [-0,44; 0,13]; 0,2967
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung der PGJS/PtGA-PsA zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	107	-	-	-28,35 (2,23)	106	-	-	-26,28 (2,24)	-2,07 [-8,28; 4,14]; 0,5127 -0,09 [-0,36; 0,18]; 0,5132
OPAL BROADEN MMRM	96	-	-	-31,00 (2,46)	94	-	-	-27,55 (2,52)	-3,45 [-9,86; 2,97]; 0,2915 -0,14 [-0,43; 0,14]; 0,3291
Hauptanalyse									
Veränderung der PGJS-Psoriasis zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	53,83 (28,41)	26,13 (25,66)	-26,98 (27,91)	94	51,01 (30,21)	24,39 (25,07)	-26,04 (31,99)	-0,94 [-9,48; 7,61]; 0,8300 -0,03 [-0,32; 0,25]; 0,8300
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung der PGJS-Psoriasis zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	107	-	-	-25,43 (2,26)	106	-	-	-24,91 (2,28)	-0,52 [-6,83; 5,79]; 0,8717 -0,02 [-0,29; 0,25]; 0,8717
OPAL BROADEN MMRM	96	-	-	-27,78 (2,48)	94	-	-	-26,98 (2,53)	-0,80 [-7,28; 5,68]; 0,8084 -0,03 [-0,32; 0,25]; 0,8214
Hauptanalyse									

Studie Population	**Tofacitinib 5 mg**				**Adalimumab 40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Veränderung der PGJS-Arthritis zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	64,77 (21,52)	30,38 (24,58)	-34,66 (28,46)	94	60,23 (23,87)	31,39 (24,91)	-27,49 (26,92)	-7,17 [-15,05; 0,71]; 0,0743 -0,26 [-0,54; 0,03]; 0,0773
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung der PGJS-Arthritis zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	107	-	-	-31,35 (2,27)	106	-	-	-28,07 (2,28)	-3,28 [-9,62; 3,06]; 0,3103 -0,14 [-0,41; 0,13]; 0,3109
OPAL BROADEN MMRM	96	-	-	-34,61 (2,51)	94	-	-	-29,38 (2,57)	-5,24 [-11,77; 1,29]; 0,1157 -0,21 [-0,50; 0,08]; 0,1479

adj.: Adjustiert; ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-Analysis-Set; PGJS: Patient's global joint and skin assessment; PsA: Psoriasis-Arthritis; PtGA-PsA: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis durch den Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Hauptanalyse - Veränderung der PGJS/PtGA-PsA

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline der PGJS/PtGA-PsA zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -4,32 [-12,42; 3,77]; p=0,2950).

Sensitivitätsanalyse – Veränderung der PGJS/PtGA-PsA

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Hauptanalyse - Veränderung der PGJS-Psoriasis

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline der PGJS-Psoriasis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,94 [-9,48; 7,61]; p=0,8300).

Sensitivitätsanalyse – Veränderung der PGJS-Psoriasis

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Hauptanalyse - Veränderung der PGJS-Arthritis

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline der PGJS-Arthritis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -7,17 [-15,05; 0,71]; p=0,0743).

Sensitivitätsanalyse – Veränderung der PGJS-Arthritis

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Die PGJS wurde einheitlich mittels dreier VAS für die PsA, die Arthritis und die Psoriasis gemessen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für die PGJS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Morbidität - Dermatologische Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.3.1 PASI – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von PASI

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Der PASI erfasst die Ausbreitung und den Schweregrad der psoriatischen Hautläsionen. Der PASI wurde erfasst, wenn 3% der Körperoberfläche (BSA) betroffen waren. Dazu wird der Körper in vier Regionen unterteilt (Kopf, Rumpf, obere und untere Extremitäten) und die Hautläsionen in diesen Regionen untersucht. In diesen Score gehen vor allem der Anteil der befallenen Körperfläche sowie die Kriterien Rötung, Schichtdicke und Schuppung ein (siehe Abschnitt 4.2.5.2., *Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte, Morbidität – dermatologische Endpunkte; Psoriasis area and severity index [PASI]*) Der PASI wird wie folgt ermittelt: PASI=0.1Ah (Eh+Ih+Sh)+0.2Au (Eu+Iu+Su)+0.3At (Et+It+St)+0.4Al (El+Il+Sl) Die betroffene Fläche (A) wird getrennt für Kopf (h=head) Rumpf (t=trunc), obere/ untere Extremitäten (u=upper and l=lower limbs) bestimmt. Dabei wird eine numerische Skala verwendet (0=keine Beteiligung, 1=<10%, 2=10 bis <30%, 3=30 bis <50%, 4=50 bis <70%, 5=70 bis <90% und 6=90-100%). Im dermatologischen Teil werden Erythem (E=erythema), Infiltration (I=infiltration) und Schuppung (S=scaling) mit einer Skala von 0 (keine Beteiligung) bis 4 (sehr stark ausgeprägt) bewertet. Der Kopf (h=head) wird mit 0,1, die obere Extremität (u=upper limb) mit 0,2, der Rumpf (t=trunc) mit 0,3 und die untere Extremität (l=lower limb) mit 0,4 gewichtet. Der PASI-Score nimmt Werte zwischen 0 und 72 Punkten an, wobei ein höherer Wert auf einen stärkeren Psoriasis-Befall hindeutet. Der PASI wurde zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben. Es wurden Responderanalysen zu Monat 12 mit den Schwellenwerten 75%ige Verbesserung und 100%ige Verbesserung durchgeführt. Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz. In der primären Analyse werden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz ausgewertet. Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.
BSA: Body surface area; FAS: Full-analysis-set; LOCF: Last observation carried forward; NRI: Non-responder imputation; PASI: Psoriasis area and severity index	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; PASI: Psoriasis area and severity index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Für den PASI wurden Responderanalysen mit den Schwellenwerten 75%ige Verbesserung und 100%ige Verbesserung durchgeführt. Die durchgeführten Responderanalysen (Hauptanalysen) für den PASI wurden anhand des (konservativen) NRI-Ansatzes durchgeführt. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei mehr als 25%. Jedoch zeigten sich in der Hauptanalyse und den Sensitivitätsanalysen für den PASI100 konsistente Effekte und die Robustheit und Größe der Effektschätzer des konservativen NRI-Ansatzes werden durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt. Für den PASI75 zeigten sich zwar im Vergleich zur Hauptanalyse und zur Sensitivitätsanalyse gegenläufige Effekte, jedoch ist keines der Ergebnisse signifikant. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass wegen des konservativen NRI-Ansatzes und der vergleichbaren Ergebnisse über alle Analysen hinweg keine Verzerrung durch den Anteil an fehlenden Werten für den Endpunkt PASI vorliegt. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PASI wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit PASI75 (Ansprechen) und PASI100 (Remission) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
PASI75 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	46/107 (43,0)	43/106 (40,6)	1,06 [0,77; 1,46]; 0,7199 1,10 [0,64; 1,91]; 0,7198 0,02 [-0,11; 0,16]; 0,7197
Sensitivitätsanalysen			
PASI75 zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	46/73 (63,0)	43/70 (61,4)	1,03 [0,79; 1,33]; 0,8451 1,07 [0,54; 2,10]; 0,8450 0,02 [-0,14; 0,18]; 0,8450
OPAL BROADEN LOCF	47/81 (58,0)	44/76 (57,9)	1,00 [0,77; 1,31]; 0,9868 1,01 [0,53; 1,90]; 0,9868 0,00 [-0,15; 0,16]; 0,9868
OPAL BROADEN GLMM	46/73 (63,0)	43/70 (61,4)	- 1,06 [0,54; 2,08]; 0,8691 -
Hauptanalyse			
PASI100 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	29/107 (27,1)	21/106 (19,8)	1,37 [0,84; 2,24]; 0,2130 1,51 [0,79; 2,86]; 0,2108 0,07 [-0,04; 0,19]; 0,2074
Sensitivitätsanalysen			
PASI100 zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	29/73 (39,7)	21/70 (30,0)	1,32 [0,84; 2,09]; 0,2274 1,54 [0,77; 3,08]; 0,2239 0,10 [-0,06; 0,25]; 0,2197
OPAL BROADEN LOCF	30/81 (37,0)	22/76 (28,9)	1,28 [0,81; 2,01]; 0,2857 1,44 [0,74; 2,82]; 0,2827 0,08 [-0,07; 0,23]; 0,2791
OPAL BROADEN GLMM	29/73 (39,7)	21/70 (30,0)	- 1,53 [0,76; 3,05]; 0,2329 -

ARD: Absolute Risikodifferenz; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; PASI: Psoriasis area and severity index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Hauptanalyse – PASI75

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen PASI75 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 43,0% und im Adalimumab-Arm bei 40,6%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,06 [0,77; 1,46]; p=0,7199).

Sensitivitätsanalysen – PASI75

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 1,03 [0,79; 1,33]; p=0,8451), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 1,00 [0,77; 1,31]; p=0,9868) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 1,06 [0,54; 2,08]; p=0,8691) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hauptanalyse – PASI100

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen PASI100 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 27,1% und im Adalimumab-Arm bei 19,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,37 [0,84; 2,24]; p=0,2130).

Sensitivitätsanalysen – PASI100

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 1,32 [0,84; 2,09]; p=0,2274), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 1,28 [0,81; 2,01]; p=0,2857) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 1,53 [0,76; 3,05]; p=0,2329) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der PASI ist ein etablierter Endpunkt, der die Hautveränderungen bei der Psoriasis beschreibt und der weltweit einheitlich erhoben wird. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für den PASI auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3.2 NAPSI – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von NAPSI

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Zur Berechnung des NAPSI wird jeder Nagel in vier Quadranten eingeteilt. Die jeweils vorhandenen Läsionen von Nagelmatrix und Nagelbett eines Nagels werden getrennt gezählt. Jeder Quadrant erhält dann wiederum einen Score von 1 für Zeichen eines Matrix- und 1 für Zeichen des Nagelbettbefalls. Jeder Quadrant eines Nagels kann somit 2 Punkte zur Maximalpunktzahl beitragen. Die Werte des NAPSI bewegen sich pro Nagel demnach zwischen 0 und 8 bzw. bei Betrachtung aller Nägel zwischen 0 und 80 (nur Fingernägel) und zwischen 0 und 160 bei Einbeziehung sowohl Finger- als auch Fußnägel. In der Studie wurde nur der zu Beginn am schlimmsten betroffene Nagel („Zielfinger“) betrachtet, so dass der NAPSI Werte zwischen 0 und 8 annehmen konnte. Der NAPSI wurde zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit den Schwellenwerten 75%ige Verbesserung und 100%ige Verbesserung durchgeführt. Der NAPSI wurde mit Ausnahme von Studienvisiten 2, 4 und 6 zu jedem Studienzeitpunkt erhoben. Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz. In der primären Analyse wurden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz ausgewertet. Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Endpunkt wurde für die FAS Population analysiert.
FAS: Full-analysis-set; LOCF: Last observation carried forward; NAPSI: Nail psoriasis severity index; NRI: Non-responder imputation	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NAPSI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; NAPSI: Nail psoriasis severity index						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Für den NAPSI wurden Responderanalysen mit den Schwellenwerten 75%ige Verbesserung und 100%ige Verbesserung durchgeführt. Die durchgeführten Responderanalysen (Hauptanalysen) für den NAPSI wurden anhand des (konservativen) NRI-Ansatzes durchgeführt. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei mehr als 25%. Jedoch zeigten sich in der Hauptanalyse und den Sensitivitätsanalysen für den NAPSI100 konsistente Effekte und die Robustheit und Größe der Effektschätzer des konservativen NRI-Ansatzes werden durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt. Für den NAPSI75 zeigten sich zwar im Vergleich der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse gegenläufige Effekte, jedoch ist keines der Ergebnisse signifikant. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass wegen des konservativen NRI-Ansatzes und der vergleichbaren Ergebnisse über alle Analysen hinweg keine Verzerrung durch den Anteil an fehlenden Werten für den Endpunkt NAPSI vorliegt. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NAPSI wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit NAPSI75 (Ansprechen) und NAPSI100 (Remission) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
NAPSI75 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	44/107 (41,1)	46/106 (43,4)	0,95 [0,69; 1,30]; 0,7369 0,91 [0,53; 1,57]; 0,7369 -0,02 [-0,16; 0,11]; 0,7368
Sensitivitätsanalysen			
NAPSI75 zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	44/73 (60,3)	46/79 (58,2)	1,04 [0,80; 1,35]; 0,7975 1,09 [0,57; 2,08]; 0,7976 0,02 [-0,14; 0,18]; 0,7975
OPAL BROADEN LOCF	47/79 (59,5)	48/86 (55,8)	1,07 [0,82; 1,39]; 0,6325 1,16 [0,63; 2,16]; 0,6329 0,04 [-0,11; 0,19]; 0,6324
OPAL BROADEN GLMM	44/73 (60,3)	46/79 (58,2)	- 1,11 [0,58; 2,13]; 0,7532 -
Hauptanalyse			
NAPSI100 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	40/107 (37,4)	44/106 (41,5)	0,90 [0,65; 1,26]; 0,5383 0,84 [0,49; 1,46]; 0,5380 -0,04 [-0,17; 0,09]; 0,5375
Sensitivitätsanalysen			
NAPSI100 zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	40/73 (54,8)	44/79 (55,7)	0,98 [0,74; 1,31]; 0,9111 0,96 [0,51; 1,83]; 0,9111 -0,01 [-0,17; 0,15]; 0,9111
OPAL BROADEN LOCF	42/79 (53,2)	46/86 (53,5)	0,99 [0,75; 1,32]; 0,9668 0,99 [0,54; 1,82]; 0,9668 0,00 [-0,16; 0,15]; 0,9668
OPAL BROADEN GLMM	40/73 (54,8)	44/79 (55,7)	- 0,96 [0,51; 1,83]; 0,9016 -

ARD: Absolute Risikodifferenz; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NAPSI: Nail psoriasis severity index; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Hauptanalyse – NAPSI75

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen NAPSI75 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 41,1% und im Adalimumab-Arm bei 43,4%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,95 [0,69; 1,30]; p=0,7369).

Sensitivitätsanalysen – NAPSI75

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 1,04 [0,80; 1,35]; p=0,7975), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 1,07 [0,82; 1,39]; p=0,6325) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 1,11 [0,58; 2,13]; p=0,7532) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hauptanalyse – NAPSI100

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen NAPSI100 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 37,4% und im Adalimumab-Arm bei 41,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,90 [0,65; 1,26]; p=0,5383).

Sensitivitätsanalysen – NAPSI100

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 0,98 [0,74; 1,31]; p=0,9111), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 0,99 [0,75; 1,32]; p=0,9668) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 0,96 [0,51; 1,83]; p=0,9016) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der NAPSI ist ein etablierter Endpunkt, der die Beteiligung der Fuß- und Fingernägel bei der Psoriasis beschreibt und der weltweit einheitlich erhoben wird. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für den NAPSI auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3.3 ISI – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von ISI

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Der Juckreiz wurde mittels des Itch Severity Index (ISI) ermittelt, einer numeric rating scale (NRS) mit den Werten 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster möglicher Juckreiz). Der ISI wurde zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben. Es werden Responderanalysen zu Monat 12 mit dem Schwellenwert Verbesserung um ≥4 Punkte durchgeführt. Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz. In der primären Analyse werden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz ausgewertet. Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Es wird die mittlere Veränderung des ISI zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (observed data). Als Sensitivitätsanalyse werden zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM) und eine ANCOVA unter der Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt. Der Endpunkt wird für die FAS Population analysiert.
ANCOVA: Analysis of covariance - Kovarianzanalyse; FAS: Full-analysis-set; ISI: Itch severity Index; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; NRI: Non-responder imputation; NRS: Numeric rating scale	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ISI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ISI: Itch severity Index; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Falls es aufgrund der Erhebungsart des Endpunkts zu fehlenden Werten kommt, hat dies jedoch aufgrund des (konservativen) NRI-Ansatzes keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Für die MWD des ISI wurde die Hauptanalyse gemäß dem observed-data-Ansatz (keine Imputation) ausgewertet. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse einer ANCOVA mit LOCF-Imputation und ein gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ISI wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem ISI ≥4 des ISI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
ISI ≥4 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	29/107 (27,1)	25/106 (23,6)	1,15 [0,72; 1,83]; 0,5558 1,21 [0,65; 2,24]; 0,5554 0,04 [-0,08; 0,15]; 0,5547
Sensitivitätsanalysen			
ISI ≥4 zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	29/96 (30,2)	25/94 (26,6)	1,14 [0,72; 1,79]; 0,5816 1,20 [0,64; 2,25]; 0,5812 0,04 [-0,09; 0,16]; 0,5805
OPAL BROADEN LOCF	31/104 (29,8)	27/102 (26,5)	1,13 [0,73; 1,74]; 0,5950 1,18 [0,64; 2,17]; 0,5946 0,03 [-0,09; 0,16]; 0,5940
OPAL BROADEN GLMM	29/96 (30,2)	25/94 (26,6)	- 1,22 [0,65; 2,29]; 0,5353 -

ARD: Absolute Risikodifferenz; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; ISI: Itch severity Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Hauptanalyse – ISI ≥4

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen ISI ≥4 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 27,1% und im Adalimumab-Arm bei 23,6%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,15 [0,72; 1,83]; p=0,5558).

Sensitivitätsanalysen – ISI ≥4

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 1,14 [0,72; 1,79]; p=0,5816), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 1,13 [0,73; 1,74]; p=0,5950) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 1,22 [0,65; 2,29]; p=0,5353) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Veränderung des ISI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**				**Adalimumab** **40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert** **Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert** **MW (SD)**	**Endwert** **MW (SD)**	**Adj. Veränderung** **MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert** **MW (SD)**	**Endwert** **MW (SD)**	**Adj. Veränderung** **MW (SD)**	
Hauptanalyse									
Veränderung des ISI zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	107	4,57 (2,89)	2,19 (2,46)	-2,42 (2,79)	106	3,86 (2,77)	1,96 (2,30)	-1,96 (2,84)	-0,46 [-1,26; 0,34]; 0,2615 -0,16 [-0,45; 0,12]; 0,2637
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung des ISI zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	107	-	-	-2,11 (0,21)	106	-	-	-2,00 (0,21)	-0,11 [-0,70; 0,48]; 0,7151 -0,05 [-0,32; 0,22]; 0,7148
OPAL BROADEN MMRM	96	-	-	-2,26 (0,23)	94	-	-	-2,13 (0,23)	-0,14 [-0,73; 0,46]; 0,6546 -0,06 [-0,35; 0,23]; 0,6766

adj.: Adjustiert; ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; ISI: Itch severity Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-analysis-set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Hauptanalyse - Veränderung des ISI

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des ISI zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,46 [-1,26; 0,34]; p=0,2615).

Sensitivitätsanalyse – Veränderung des ISI

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der Juckreiz wurde einheitlich mittels des ISI gemessen, einer NRS, auf der die Schwere des schlimmsten Juckreizes der letzten 24 Stunden dokumentiert wird. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für den ISI auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Morbidität - Funktionsstatus – RCT

4.3.1.3.1.4.1 HAQ-DI – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung von HAQ-DI

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Der HAQ (health assessment questionnaire) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Behinderung durch eine entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung. Der vom Patienten selbst ausgefüllte Fragebogen erfasst die körperliche Funktionsfähigkeit mit 20 Fragen zu acht Bereichen des alltäglichen Lebens: Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen, weitere Tätigkeiten. Es wird dabei jeweils auf einer Skala von 0 bis 3 unterschieden, ob die Tätigkeiten ohne Schwierigkeiten verrichtet werden können (Skalenwert 0=keine Behinderung), mit Mühe verrichtet werden können, mit fremder Hilfe verrichtet werden können oder gar nicht verrichtet werden können (Skalenwert 3=hohe Behinderung). Der HAQ-Behinderungsindex (functional disability index [DI]) ist der Mittelwert aus den höchsten Zahlenwerten, die jeweils für die acht unterschiedlichen Bereiche angegeben wurden. Der HAQ-DI wurde zu Woche 2, Monat 1, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 erhoben. Es wurden Responderanalysen zu Monat 12 mit einer Verbesserung um ≥0,22 und ≥0,35 durchgeführt. Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz. In der primären Analyse wurden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz ausgewertet. Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert.
FAS: Full-analysis-set; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; LOCF: Last observation carried forward; NRI: Non-responder imputation	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAQ-DI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Für den HAQ-DI wurden Responderanalysen mit einer Verbesserung um ≥0,22 und ≥0,35 durchgeführt. Die durchgeführten Responderanalysen (Hauptanalysen) für den HAQ-DI wurden anhand des (konservativen) NRI-Ansatzes durchgeführt. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HAQ-DI wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥0,22 Punkte und ≥0,35 Punkte des HAQ-DI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
HAQ-DI Verbesserung um ≥0,22 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	70/107 (65,4)	55/106 (51,9)	**1,26 [1,002; 1,59]; 0,0476** **1,75 [1,01; 3,04]; 0,0457** **0,14 [0,004; 0,27]; 0,0429**
Sensitivitätsanalysen			
HAQ-DI Verbesserung um ≥0,22 zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	70/96 (72,9)	55/94 (58,5)	**1,25 [1,01; 1,54]; 0,0394** **1,91 [1,04; 3,51]; 0,0375** **0,14 [0,01; 0,28]; 0,0344**
OPAL BROADEN LOCF	74/103 (71,8)	59/101 (58,4)	**1,23 [1,003; 1,51]; 0,0470** **1,82 [1,01; 3,26]; 0,0451** **0,13 [0,005; 0,26]; 0,0422**
OPAL BROADEN GLMM	70/96 (72,9)	55/94 (58,5)	**-** **1,87 [1,02; 3,42]; 0,0419** **-**
Hauptanalyse			
HAQ-DI Verbesserung um ≥0,35 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	61/107 (57,0)	47/106 (44,3)	1,29 [0,98; 1,68]; 0,0674 1,67 [0,97; 2,86]; 0,0651 0,13 ([-0,01; 0,26]; 0,0623
Sensitivitätsanalysen			
HAQ-DI Verbesserung um ≥0,35 zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	61/96 (63,5)	47/94 (50,0)	1,27 [0,99; 1,64]; 0,0630 1,74 [0,98; 3,11]; 0,0604 0,14 [-0,00; 0,28]; 0,0573
OPAL BROADEN LOCF	64/103 (62,1)	49/101 (48,5)	1,28 [0,996; 1,65]; 0,0535 1,74 [0,997; 3,04]; 0,0511 0,14 [0,00; 0,27]; 0,0483
OPAL BROADEN GLMM	61/96 (63,5)	47/94 (50,0)	- 1,77 [0,99; 3,14]; 0,0531 -

ARD: Absolute Risikodifferenz; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Hauptanalyse – HAQ-DI Verbesserung um ≥0,22

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der eine Verbesserung des HAQ-DI um ≥0,22 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 65,4% und im Adalimumab-Arm bei 51,9%. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 1,26 [1,002; 1,59]; p=0,0476).

Sensitivitätsanalysen – HAQ-DI Verbesserung um ≥0,22

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 1,25 [1,01; 1,54]; p=0,0394), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 1,23 [1,003; 1,51]; p=0,0470) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 1,87 [1,02; 3,42]; p=0,0419) zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Tofacitinib.

Hauptanalyse – HAQ-DI Verbesserung um ≥0,35

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der eine Verbesserung des HAQ-DI um ≥0,35 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 57,0% und im Adalimumab-Arm bei 44,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,29 [0,98; 1,68]; p=0,0674).

Sensitivitätsanalysen – HAQ-DI Verbesserung um ≥0,35

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 1,27 [0,99; 1,64]; p=0,0630), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 1,28 [0,996; 1,65]; p=0,0535) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 1,77 [0,99; 3,14]; p=0,0531) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der HAQ-DI ist ein international einheitlich verwendeter Fragebogen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für den HAQ-DI auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4.2 FACIT-F – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von FACIT-F

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Der FACIT-F ist ein Instrument zur Erfassung der Erschöpfung (Fatigue). Er besteht aus 13 Fragen, die auf einer Skala von 0 bis 4 beantwortet werden. Der FACIT-F hat einen Wertebereich von 0 bis 52; je höher der Wert, desto größer die Erschöpfung. Der FACIT-F wurde zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben. Es wurden Responderanalysen zu Monat 12 mit einer Verbesserung um ≥4 Punkte durchgeführt. Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz. In der primären Analyse wurden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz ausgewertet. Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Es wird die mittlere Veränderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (observed data). Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM) und eine ANCOVA unter der Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt. Der Endpunkt wurde für die FAS-Population analysiert.
ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue; FAS: Full-analysis-set; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; NRI: Non-responder imputation	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-F in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Für den FACIT-F wurden Responderanalysen mit dem Schwellenwert Verbesserung ≥4 Punkte durchgeführt. Die durchgeführten Responderanalysen (Hauptanalysen) für den FACIT-F wurden anhand des (konservativen) NRI-Ansatzes durchgeführt. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Außerdem werden für den Endpunkt FACIT-F Mittelwertdifferenzen dargestellt, die Hauptanalyse wurde gemäß dem observed-data-Ansatz (keine Imputation) ausgewertet. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse einer ANCOVA mit LOCF-Imputation und ein gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACIT-F wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Verbesserung des FACIT F um ≥4 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
FACIT-F Verbesserung um ≥4 Punkte zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	61/107 (57,0)	55/106 (51,9)	1,10 [0,86; 1,41]; 0,4538 1,23 [0,72; 2,11]; 0,4531 0,05 [-0,08; 0,19]; 0,4523
Sensitivitätsanalysen			
FACIT-F Verbesserung um ≥4 Punkte zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	61/96 (63,5)	55/94 (58,5)	1,09 [0,87; 1,36]; 0,4781 1,24 [0,69; 2,22]; 0,4773 0,05 [-0,09; 0,19]; 0,4766
OPAL BROADEN LOCF	66/104 (63,5)	58/102 (56,9)	1,12 [0,89; 1,40]; 0,3351 1,32 [0,75; 2,31]; 0,3338 0,07 [-0,07; 0,20]; 0,3324
OPAL BROADEN GLMM	61/96 (63,5)	55/94 (58,5)	- 1,27 [0,71; 2,27]; 0,4260 -
ARD: Absolute Risikodifferenz; FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko			

Hauptanalyse – FACIT-F Verbesserung um ≥4 Punkte

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der eine Verbesserung des FACIT-F um ≥4 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 57,0% und im Adalimumab-Arm bei 51,9%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,10 [0,86; 1,41]; p=0,4538).

Sensitivitätsanalysen – FACIT-F Verbesserung um ≥4 Punkte

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 1,09 [0,87; 1,36]; p=0,4781), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 1,12 [0,89; 1,40]; p=0,3351) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 1,27 [0,71; 2,27]; p=0,4260) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Tofacitinib.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Veränderung des FACIT-F aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Tofacitinib 5 mg**				**Adalimumab 40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Hauptanalyse									
Veränderung des FACIT-F zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	28,02 (10,46)	35,92 (10,76)	7,96 (9,85)	94	30,03 (11,23)	36,99 (11,72)	6,44 (9,87)	1,51 [-1,29; 4,32]; 0,2909 0,15 [-0,13; 0,44]; 0,2929
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung des FACIT-F zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	107	-	-	7,72 (0,87)	106	-	-	6,35 (0,88)	1,37 [-1,08; 3,81]; 0,2717 0,15 [-0,12; 0,42]; 0,2725
OPAL BROADEN MMRM	96	-	-	8,49 (0,95)	94	-	-	6,86 (0,97)	1,63 [-0,87; 4,12]; 0,2003 0,17 [-0,11; 0,46]; 0,2344

adj.: Adjustiert; ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-analysis-set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Hauptanalyse – Veränderung des FACIT-F

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des FACIT-F zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: 1,51 [-1,29; 4,32]; p=0,2909).

Sensitivitätsanalyse – Veränderung des FACIT-F

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der FACIT-F ist ein international einheitlich verwendeter Fragebogen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für den FACIT-F auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.5 Morbidität - Gesundheitszustand - RCT

4.3.1.3.1.5.1 EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
OPAL BROADEN	Bei der EQ-5D VAS können die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala im Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) einschätzen. Die EQ-5D VAS wurde zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben. Es wird die mittlere Veränderung zu Monat 12 gegenüber Baseline inklusive des standardisierten Effektmaßes Hedges‘ g berichtet (observed data). Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die Ergebnisse eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM) und eine ANCOVA unter der Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt. Der Endpunkt wurde für die FAS Population analysiert.
ANCOVA: Analysis of covariance - Kovarianzanalyse; EQ-5D: EuroQoL5-Dimensionen; FAS: Full-analysis-set; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EQ-5D: EuroQoL5-Dimensionen; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Für die MWD der EQ-5D VAS wurde die Hauptanalyse gemäß dem observed-data-Ansatz (keine Imputation) ausgewertet. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse einer ANCOVA mit LOCF-Imputation und ein gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Veränderung des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Tofacitinib 5 mg**				**Adalimumab 40 mg**				**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
	N	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Endwert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Hauptanalyse									
Veränderung des EQ-5D VAS zu Monat 12									
OPAL BROADEN Observed data	96	51,23 (21,62)	70,32 (19,90)	19,08 (24,64)	94	54,77 (19,57)	67,72 (22,53)	13,05 (20,52)	6,03 [-0,41; 12,47]; 0,0665 0,27 [-0,02; 0,55]; 0,0698
Sensitivitätsanalysen									
Veränderung des EQ-5D VAS zu Monat 12									
OPAL BROADEN ANCOVA (LOCF)	107	-	-	16,88 (1,96)	106	-	-	12,96 (1,97)	3,92 [-1,54; 9,38]; 0,1586 0,19 [-0,08; 0,46]; 0,1599
OPAL BROADEN MMRM	96	-	-	20,69 (2,09)	94	-	-	16,48 (2,14)	4,21 [-1,26; 9,69]; 0,1311 0,20 [-0,08; 0,49]; 0,1612

adj.: Adjustiert; ANCOVA: Analysis of covariance – Kovarianzanalyse; EQ-5D: EuroQoL5-Dimensionen; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-analysis-set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

Hauptanalyse – Veränderung des EQ-5D VAS

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: 6,03 [-0,41; 12,47]; p=0,0665).

Sensitivitätsanalyse – Veränderung des EQ-5D VAS

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der EQ-5D ist ein standardisiertes Messinstrument, das aus einem Fragebogen und einer VAS zur Beurteilung des Gesundheitszustands besteht. Beide Bestandteile werden weltweit einheitlich erhoben. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für die EQ-5D VAS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.6.1 SF-36 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung

OPAL BROADEN	Der SF-36 ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus acht Domänen und zwei Komponentenscores:
	• Körperlicher Komponentenscore
	  ○ Körperliche Funktion
	  ○ Körperliche Rollenfunktion
	  ○ Körperliche Schmerzen
	  ○ Allgemeine Gesundheit
	• Psychischer Komponentenscore
	  ○ Vitalität
	  ○ Soziale Funktion
	  ○ Emotionale Rollenfunktion
	  ○ Psychisches Wohlbefinden
	
	Die einzelnen Domänen und Komponentenscores haben jeweils einen Wertebereich von 0 bis 100; je höher der Wert, desto besser die Lebensqualität.
	
	Der SF-36 wurde zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 erhoben.
	
	Es werden Responderanalysen zu Monat 12 für den körperlichen Komponentenscore und den psychischen Komponentenscore mit dem Schwellenwert einer Verbesserung um ≥5 Punkte durchgeführt.
	Dargestellt werden die Anzahl der Patienten, die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz.
	In der primären Analyse werden die Responderanalysen gemäß dem NRI-Ansatz ausgewertet.
	Als Sensitivitätsanalysen werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt.
	
	Der Endpunkt wird für die FAS-Population analysiert.

FAS: Full-analysis-set; LOCF: Last observation carried forward; NRI: Non-responder imputation; SF-36: Short form 36	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns unter der Verwendung der double-dummy-Technik ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten. Für den SF-36 wurden Responderanalysen für den körperlichen Komponentenscore und den mentalen Komponentenscore mit den Schwellenwerten ≥5 durchgeführt. Die durchgeführten Responderanalysen (Hauptanalysen) für den SF-36 wurden anhand des (konservativen) NRI-Ansatzes durchgeführt. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden zusätzlich die Ergebnisse ohne Imputation (observed data), mit LOCF-Imputation und ein generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte dargestellt. Der Anteil an fehlenden Werten lag in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 20%. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SF-36 wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS und MCS) ≥5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Hauptanalyse			
SF-36 Körperlicher Komponentenscore Verbesserung um ≥5 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	55/107 (51,4)	52/106 (49,1)	1,05 [0,80; 1,37]; 0,7323 1,10 [0,64; 1,88]; 0,7322 0,02 [-0,11; 0,16]; 0,7321
Sensitivitätsanalysen			
SF-36 Körperlicher Komponentenscore Verbesserung um ≥5 zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	55/96 (57,3)	52/94 (55,3)	1,04 [0,81; 1,33]; 0,7841 1,08 [0,61; 1,92]; 0,7840 0,02 [-0,12; 0,16]; 0,7840
OPAL BROADEN LOCF	59/104 (56,7)	55/102 (53,9)	1,05 [0,82; 1,35]; 0,6854 1,12 [0,65; 1,94]; 0,6852 0,03 [-0,11; 0,16]; 0,6850
OPAL BROADEN GLMM	55/96 (57,3)	52/94 (55,3)	- 1,10 [0,62; 1,95]; 0,7498 -
Hauptanalyse			
SF-36 Psychischer Komponentenscore Verbesserung um ≥5 zu Monat 12			
OPAL BROADEN NRI	44/107 (41,1)	39/106 (36,8)	1,12 [0,80; 1,57]; 0,5178 1,20 [0,69; 2,08]; 0,5173 0,04 [-0,09; 0,17]; 0,5167
Sensitivitätsanalysen			
SF-36 Psychischer Komponentenscore Verbesserung um ≥5 zu Monat 12			
OPAL BROADEN Ohne Imputation	44/96 (45,8)	39/94 (41,5)	1,11 [0,80; 1,53]; 0,5468 1,19 [0,67; 2,12]; 0,5463 0,04 [-0,10; 0,18]; 0,5457
OPAL BROADEN LOCF	45/104 (43,3)	41/102 (40,2)	1,08 [0,78; 1,49]; 0,6550 1,14 [0,65; 1,98]; 0,6548 0,03 [-0,10; 0,17]; 0,6545
OPAL BROADEN GLMM	44/96 (45,8)	39/94 (41,5)	- 1,16 [0,65; 2,06]; 0,6201 -

ARD: Absolute Risikodifferenz; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; MCS: Körperlicher Komponentenscore; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; PCS: Physischer Summenscore; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36

SF-36 (Körperlicher Komponentenscore)

Hauptanalyse

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen SF-36 Körperlicher Komponentenscore ≥5 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 51,4% und im Adalimumab-Arm bei 49,1%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,05 [0,80; 1,37]; p=0,7323).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 1,04 [0,81; 1,33]; p=0,7841), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 1,05 [0,82; 1,35]; p=0,6854) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 1,10 [0,62; 1,95]; p=0,7498) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Tofacitinib.

SF-36 (Psychischer Komponentenscore)

Hauptanalyse

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen SF-36 Psychischer Komponentenscore ≥5 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 41,1% und im Adalimumab-Arm bei 36,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,12 [0,80; 1,57]; p=0,5178).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse. In der Analyse ohne Imputation (RR [95%-KI]: 1,11 [0,80; 1,53]; p=0,5468), in der Analyse mit LOCF-Imputation (RR [95%-KI]: 1,08 [0,78; 1,49]; p=0,6550) und in der GLMM-Analyse (OR [95%-KI]: 1,16 [0,65; 2,06]; p=0,6201) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Tofacitinib.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Der SF-36 ist ein international einheitlich verwendeter generischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für den SF-36 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Operationalisierung der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung

OPAL BROADEN	Unerwünschte Ereignisse wurden kontinuierlich über den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten bis 28 Kalendertage nach seiner letzten Dosis der Studienmedikation erfasst und mit MedDRA Version 18.1 kodiert. Der Ausgang von UE wurde bis zur vollständigen Wiederherstellung oder einer akzeptablen Stabilisierung nachverfolgt. Die Unterteilung des Schweregrad der UE erfolgte durch den Prüfarzt in mild (beeinträchtigt den Patienten nicht in seiner üblichen Funktionsweise), moderat (beeinträchtigt den Patienten bis zu einem gewissen Grad in seiner üblichen Funktionsweise) und schwer (beeinträchtigt den Patienten erheblich in seiner üblichen Funktionsweise). Die Kodierung der Diagnosen bzw. Symptome wurde anhand von MedDRA Version 18.1 vorgenommen.
	
	• Mortalität: Anzahl der Todesfälle
	• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und signifikante SOC und PT
	• Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und signifikante SOC und PT
	• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und signifikante SOC und PT, die zum Abbruch der Therapie führen
	• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
	  ○ Infektionen und parasitäre Erkrankungen
	  ○ Schwere Infektionen
	  ○ Herpes Zoster
	  ○ Tuberkulose
	  ○ Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)
	  ○ Nicht-Melanom-Hautkrebs
	  ○ MACE
	  ○ Gastrointestinale Perforation
	  ○ Erhöhte Leberwerte
	  ○ Erhöhte Kreatininwerte im Blut
	  ○ Neutropenie
	  ○ Lymphopenie

Studie	Operationalisierung
	○ Anämie ○ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Nur schwere Ereignisse (SMQ) ○ Gastrointestinale Perforation (SMQ) ○ Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien (SMQ) ○ Hämatopoietische Erythropenie (SMQ) ○ Hämatopoietische Leukopenie (SMQ) ○ Malignitäten (SMQ) ○ Maligne Tumoren der Haut (SMQ) ○ Tumoren der Haut nicht spezifizierter Malignität (SMQ) ○ Maligne Lymphome (SMQ) Die Gesamtraten zu unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Therapie führten, sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und alle signifikanten SOC und PT werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 berichtet. Zusätzlich sind jegliche unerwünschte Ereignisse getrennt nach Schweregrad, SOC und PT in Anhang 4-G dargestellt. Dargestellt werden der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis, das relative Risiko, das odds ratio sowie die Risikodifferenz. Für alle Auswertungen wurde das safety-analysis-set verwendet.
MACE: Major adverse cardiovascular events; MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities; PT: Preferred term; SMQ: Standardised MedDRA queries; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
OPAL BROADEN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ist die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet.

Die Analyse wurde basierend auf dem safety-analysis-set durchgeführt, dieses umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Tofacitinib, Adalimumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Alle Patienten im safety-analysis-set erhielten ihre Studienmedikation entsprechend der ihnen zugeteilten Behandlung. Damit ist eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse entsprach der Behandlungsdauer plus 28 Tage. In allen Studienarmen betrug die mediane Beobachtungsdauer 333,6 Tage. Dem Endpunkt liegt also in allen Studienarmen eine vergleichbare Beobachtungsdauer zugrunde (vgl. Tabelle 4-15). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Mortalität			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse			
OPAL BROADEN	71/107 (66,4)	76/106 (71,7)	0,93 [0,77; 1,11]; 0,3999 0,78 [0,44; 1,39]; 0,3996 -0,05 [-0,18; 0,07]; 0,3983
Gefäßerkrankungen (SOC)			
OPAL BROADEN	1/107 (0,9)	9/106 (8,5)	**0,11 [0,01; 0,85]; 0,0347** **0,10 [0,01; 0,82]; 0,03160** **-0,08 [-0,13; -0,02;]; 0,0083**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
OPAL BROADEN	8/107 (7,5)	9/106 (8,5)	0,88 [0,35; 2,20]; 0,7850 0,87 [0,32; 2,35]; 0,7850 -0,01 [-0,08; 0,06]; 0,7849
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen			
OPAL BROADEN	6/107 (5,6)	4/106 (3,8)	1,49 [0,43; 5,12]; 0,5301 1,52 [0,42; 5,53]; 0,5295 0,02 [-0,04; 0,08]; 0,5262
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
OPAL BROADEN	40/107 (37,4)	42/106 (39,6)	0,94 [0,67; 1,33]; 0,7371 0,91 [0,52; 1,58]; 0,7370 -0,02 [-0,15; 0,11]; 0,7369
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster			
OPAL BROADEN	2/107 (1,9)	0/106 (0,0)	4,95 [0,24; 101,97]; 0,2998 5,05 [0,24; 106,39]; 0,2979 0,02 [-0,01; 0,04]; 0,1534

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)			
OPAL BROADEN	3/107 (2,8)	0/106 (0,0)	6,94 [0,36; 132,65]; 0,1984 7,13 [0,36; 139,82]; 0,1956 0,03 [0,00; 0,06]; 0,0789
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom-Hautkrebs			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: MACE			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	2/106 (1,9)	0,20 [0,01; 4,08]; 0,2942 0,19 [0,01; 4,10]; 0,2923 -0,02 [-0,05; 0,01]; 0,1534
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte			
OPAL BROADEN	3/107 (2,8)	9/106 (8,5)	0,33 [0,09; 1,19]; 0,0895 0,31 [0,08; 1,18]; 0,0864 -0,06 [-0,12; 0,00]; 0,0704
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte im Blut			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie			
OPAL BROADEN	1/107 (0,9)	3/106 (2,8)	0,33 [0,04; 3,12]; 0,3339 0,32 [0,03; 3,17]; 0,3324 -0,02 [-0,06; 0,02]; 0,3081

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Nur schwere Ereignisse (SMQ)			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	3/106 (2,8)	0,14 [0,01; 2,71]; 0,1941 0,14 [0,01; 2,70]; 0,1913 -0,03 [-0,06; 0,00]; 0,0789
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation (SMQ)			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien (SMQ)			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämatopoietische Erythropenie (SMQ)			
OPAL BROADEN	1/107 (0,9)	3/106 (2,8)	0,33 [0,04; 3,12]; 0,3339 0,32 [0,03; 3,17]; 0,3324 -0,02 [-0,06; 0,02]; 0,3081
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämatopoietische Leukopenie (SMQ)			
OPAL BROADEN	2/107 (1,9)	1/106 (0,9)	1,98 [0,18; 21,52]; 0,5742 2,00 [0,18; 22,39]; 0,5738 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,5656
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten (SMQ)			
OPAL BROADEN	3/107 (2,8)	0/106 (0,0)	6,94 [0,36; 132,65]; 0,1984 7,13 [0,36; 139,82]; 0,1956 0,03 [0,00; 0,06]; 0,0789
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Maligne Tumoren der Haut (SMQ)			
OPAL BROADEN	1/107 (0,9)	0/106 (0,0)	2,97 [0,12; 72,15]; 0,5032 3,00 [0,12; 74,48]; 0,5026 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3150
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tumoren der Haut nicht spezifizierter Malignität (SMQ)			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA

Studie **Population**	**Tofacitinib** **5 mg**	**Adalimumab** **40 mg**	**RR [95%-KI]; p-Wert** **OR [95%-KI]; p-Wert** **ARD [95%-KI]; p-Wert**
	n/N **(%)**	**n/N** **(%)**	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Maligne Lymphome (SMQ)			
OPAL BROADEN	0/107 (0,0)	0/106 (0,0)	NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA NA [NA; NA]; NA
ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major adverse cardiovascular events; MedDRA: Medical dictionary for drug regulatory activities; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Nicht zutreffend; OR: Odds ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA queries; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Mortalität

In keinem der für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme trat ein Todesfall auf.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen lag im Tofacitinib-Arm bei 66,4% und im Adalimumab-Arm bei 71,7%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,93 [0,77; 1,11]; p=0,3999.

Gefäßerkrankungen (SOC)

Der Anteil an Patienten mit Gefäßerkrankungen lag im Tofacitinib-Arm bei 0,9% und im Adalimumab-Arm bei 8,5%. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,11 [0,01; 0,85]; p=0,0347).

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lag im Tofacitinib-Arm bei 7,5% und im Adalimumab-Arm bei 8,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,88 [0,35; 2,20]; p=0,7850).

Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Therapie führen

Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Therapie führen, lag im Tofacitinib-Arm bei 5,6% und im Adalimumab-Arm bei 3,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,49 [0,43; 5,12]; p=0,5301).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen lag im Tofacitinib-Arm bei 37,4% und im Adalimumab-Arm bei 39,6%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95% KI]: 0,94 [0,67; 1,33]; p=0,7371).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen

Schwere Infektionen traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster

Der Anteil an Patienten mit Herpes Zoster lag im Tofacitinib-Arm bei 1,9% und im Adalimumab-Arm bei 0%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 4,95 [0,24; 101,97]; 0,2998).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose

Tuberkulose trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)

Der Anteil an Patienten mit Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs) lag im Tofacitinib-Arm bei 2,8% und im Adalimumab-Arm bei 0%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 6,94 [0,36; 132,65]; 0,1984).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom-Hautkrebs

Nicht-Melanom-Hautkrebs trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Major adverse cardiovascular events (MACE)

Der Anteil an Patienten mit MACE lag im Tofacitinib-Arm bei 0% und im Adalimumab-Arm bei 1,9%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,20 [0,01; 4,08]; p=0,2942).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation

Gastrointestinale Perforation trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte

Der Anteil an Patienten mit erhöhten Leberwerten lag im Tofacitinib-Arm bei 2,8% und im Adalimumab-Arm bei 8,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95% KI]: 0,33 [0,09; 1,19]; p=0,0895).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte im Blut

Erhöhte Kreatininwerte im Blut traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie

Neutropenie trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie

Lymphopenie trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie

Der Anteil an Patienten mit Anämie lag im Tofacitinib-Arm bei 0,9% und im Adalimumab-Arm bei 2,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,33 [0,04; 3,12]; p=0,3339).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Nur schwere Ereignisse (SMQ)

Der Anteil an Patienten mit Erkrankungen der Leber (nur schwere Ereignisse) lag im Tofacitinib-Arm bei 0% und im Adalimumab-Arm bei 2,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,14 [0,01; 2,71]; p=0,1941).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation (SMQ)

Gastrointestinale Perforation trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien (SMQ)

Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämatopoietische Erythropenie (SMQ)

Der Anteil an Patienten mit hämatopoietischer Erythropenie lag im Tofacitinib-Arm bei 0,9% und im Adalimumab-Arm bei 2,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,33 [0,04; 3,12]; p=0,3339).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämatopoietische Leukopenie (SMQ)

Der Anteil an Patienten mit hämatopoietischer Leukopenie lag im Tofacitinib-Arm bei 1,9% und im Adalimumab-Arm bei 0,9%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,98 [0,18; 21,52]; p=0,5742).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten (SMQ)

Der Anteil an Patienten mit Malignitäten lag im Tofacitinib-Arm bei 2,8% und im Adalimumab-Arm bei 0%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 6,94 [0,36; 132,65]; p=0,1984).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Maligne Tumoren der Haut (SMQ)

Der Anteil an Patienten mit malignen Tumoren der Haut lag im Tofacitinib-Arm bei 0,9% und im Adalimumab-Arm bei 0%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,97 [0,12; 72,15]; p=0,5032).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tumoren der Haut nicht spezifizierter Malignität (SMQ)

Tumoren der Haut nicht spezifizierter Malignität traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Maligne Lymphome (SMQ)

Maligne Lymphome traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine Meta-Analysen präsentiert, da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird.

Die Erfassung von Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen stellt auch im Behandlungsalltag einen wichtigen Teil der Therapieüberwachung dar. Da die unerwünschten Ereignisse zudem anhand definierter Kriterien und weltweit einheitlich erfasst werden, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen dargestellt. Subgruppenanalysen wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte analysiert. Die berücksichtigten Subgruppenfaktoren umfassen

- Alter (<60/≥60 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Region (Westeuropa, Russland und Osteuropa und Rest der Welt)
- Schweregrad nach PASDAS (≤3,2; >3,2 bis 5,4; ≥5,4) (aufgrund der geringen Fallzahl innerhalb der Subgruppe PASDAS ≤3,2 wurden für die Subgruppe keine Subgruppenanalysen durchgeführt)

Für das Merkmal Alter wurde für die Subgruppenanalyse ein Trennpunkt von 60 Jahren gewählt. Im SAP war eine Einteilung in die Kategorien <65 Jahre und ≥65 Jahre präspezifiziert. Insgesamt waren jedoch im Tofacitinib-Arm nur 11,2% der Patienten und im Adalimumab-Arm 6,6% der Patienten 65 Jahre oder älter. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl in beiden Studienarmen wäre keine valide Subgruppenanalyse möglich gewesen. Aus diesem Grund wurde von der präspezifizierten Einteilung abgewichen. Durch die Subgruppenanalyse nach Alter können Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten untersucht werden. Für die Einteilung des Merkmals Region wurde ebenfalls von der präspezifizierten Kategorisierung im SAP abgewichen. In der Subgruppe Rest der Welt waren nur wenige Patienten vorhanden (Tofacitinib: 5,6%, Adalimumab: 5,7%). Daher wurden die präspezifizierten Kategorien Australien, Rest der Welt und USA und Kanada zusammengelegt. Für die Kategorisierung des Merkmals Schweregrad nach PASDAS wurde der Trennpunkt 5,4 gewählt. Ursprünglich wurde eine Einteilung in ≤3,2; >3,2 bis 5,4; ≥5,4 präspezifiziert. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Subgruppe PASDAS ≤3,2 wurde von dieser präspezifizierten Einteilung abgewichen.

Eine detailliertere Unterteilung der Studienpopulation auf Länder- oder Zentrumsebene wird darüber hinaus nicht als sinnvoll erachtet, da die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen zu gering für eine Interpretation von Behandlungseffekten ist. Insgesamt sind durch die dargestellten Merkmale alle sozialrechtlich erforderlichen Kriterien enthalten, um eventuelle Effektmodifikationen, die relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind, abbilden und interpretieren zu können.

Interaktionstests wurden jeweils für die Hauptanalysen betrachtet. Grundsätzlich sollte beachtet werden, dass bei Verwendung eines Signifikanzniveaus von 0,05 bei 5% der durchgeführten Interaktionstests rein zufällig ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erwarten ist, ohne dass tatsächlich eine Effektmodifikation vorliegt. Im vorliegenden

Abschnitt werden insgesamt die p-Werte aus 170 Interaktionstests durchgeführt, von denen vier Tests (2,4%) ein signifikantes Ergebnis aufweisen. Vor diesem Hintergrund sollte den Ergebnissen ohne das Vorliegen einer medizinischen Rationale keine Fazitrelevanz beigemessen werden.

Nachfolgend werden zunächst die p-Werte für alle Interaktionstests präsentiert. Anschließend werden die identifizierten Effektmodifikationen (p <0,05) für jeden Endpunkt anhand von separaten Ergebnissen pro Subgruppe angezeigt und diskutiert.

Die Ergebnisse der Interaktionstest zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn für mindestens einen der benannten Effektmodifikatoren eine statistisch signifikante Interaktion vorlag. Andernfalls wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die Darstellung der Interaktionstest für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT verzichtet.

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: OPAL BROADEN **Endpunkt**	**Merkmal Alter**	**Merkmal Geschlecht**	**Merkmal Schweregrad**	**Merkmal Region**
Endpunkt DAS 28-3 (CRP)				
DAS28-3 (CRP) ≤3,2 zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,7692	p=0,5407	p=0,2689	p=0,2484
Veränderung des DAS28-3 (CRP) zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,8768	p=0,7355	p=0,8423	p=0,2173
Endpunkt ACR70				
ACR70 zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,2996	p=0,4914	p=0,5874	p=0,3855
Endpunkt PsARC				
PsARC zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,2106	p=0,7273	p=0,6401	p=0,6434
Endpunkt PsAJAI				
PsAJAI ≥5 zu Monat 12 Hauptanalyse	**p=0,0299**	p=0,9847	p=0,8663	p=0,0979
Mittlerer PsAJAI zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,2006	p=0,7639	p=0,8311	p=0,4885
Endpunkt DAREA/DAPSA				
DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission) zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,1762	p=0,1279	p=0,4807	p=0,6345
DAREA/DAPSA ≤15 (MDA) zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,6813	p=0,3829	p=0,8109	p=0,7362
Veränderung des DAREA/DAPSA zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,3566	p=0,8629	p=0,0643	p=0,5922

Studie: OPAL BROADEN Endpunkt	**Merkmal Alter**	**Merkmal Geschlecht**	**Merkmal Schweregrad**	**Merkmal Region**
Endpunkt CPDAI				
CPDAI <2 (Remission) zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,5234	p=0,6095	p=0,5851	p=0,7233
CPDAI<4 (LDA) zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,8528	p=0,8649	p=0,8689	p=0,7012
Veränderung des CPDAI zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,4563	p=0,2769	p=0,3843	**p=0,0001**
Endpunkt MDA				
MDA zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,3608	p=0,4949	p=0,4754	p=0,2056
Endpunkt PASDAS				
PASDAS <2,4 (Remission) zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,0838	p=0,4279	p=0,7041	p=0,5446
PASDAS <3,2 (LDA) zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,1888	p=0,2857	p=0,9931	p=0,2589
Veränderung des PASDAS zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,3264	p=0,4752	p=0,6354	**p=0,0241**
Endpunkt TJC				
Veränderung der TJC68 zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,8230	p=0,8179	p=0,0621	p=0,3882
Endpunkt SJC				
Veränderung der SJC66 zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,3207	p=0,7008	**p=0,0044**	p=0,5755
Endpunkt PAAP				
Veränderung der PAAP zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,1933	p=0,6364	p=0,8159	p=0,0787
Endpunkt PtGA-Arthritis				
Veränderung der PtGA-Arthritis zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,3054	p=0,6899	p=0,4102	p=0,2014
Endpunkt PGJS				
Veränderung der PGJS-PsA zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,7031	p=0,7927	p=0,6007	p=0,0574
Veränderung der PGJS-Psoriasis zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,2980	p=0,1977	p=0,4422	p=0,1673
Veränderung der PGJS-Arthritis zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,8363	p=0,5276	p=0,9074	p=0,3677

Studie: OPAL BROADEN Endpunkt	**Merkmal Alter**	**Merkmal Geschlecht**	**Merkmal Schweregrad**	**Merkmal Region**
Endpunkt PASI				
PASI75 zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,3488	p=0,7193	p=0,8887	p=0,3958
PASI100 zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,5282	p=0,9076	p=0,7425	p=0,2480
Endpunkt NAPSI				
NAPSI75 zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,5046	p=0,1127	p=0,8144	p=0,2327
NAPSI100 zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,5838	p=0,1227	p=0,6756	p=0,5411
Endpunkt ISI				
ISI ≥4 zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,7486	p=0,8052	p=0,7368	p=0,6127
Veränderung des ISI zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,2582	p=0,5068	p=0,4567	p=0,5607
Endpunkt HAQ-DI				
HAQ-DI ≥0,22 zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,1702	p=0,9293	p=0,6578	p=0,5462
HAQ-DI ≥0,35 zu Monat 12 Hauptanalyse	0,3274	0,6801	0,6307	0,1496
Endpunkt FACIT-F				
FACIT-F ≥4 zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,8975	p=0,5232	p=0,6825	p=0,7668
Veränderung des FACIT-F zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,7281	p=0,2877	p=0,6931	p=0,7844
Endpunkt EQ-5D VAS				
Veränderung des EQ-5D VAS zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,9921	p=0,9048	p=0,6835	p=0,7009
Endpunkt SF-36				
SF-36 Körperlicher Komponentenscore Verbesserung um ≥5 zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,2428	p=0,9565	p=0,0701	p=0,3540
SF-36 Psychischer Component Score Verbesserung um ≥5 zu Monat 12 Hauptanalyse	p=0,2622	p=0,8547	p=0,5856	p=0,3437
Verträglichkeit				
Mortalität	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	p=0,2645	p=0,7999	**p=0,0135**	p=0,3698

Studie: OPAL BROADEN Endpunkt	**Merkmal Alter**	**Merkmal Geschlecht**	**Merkmal Schweregrad**	**Merkmal Region**
Gefäßerkrankungen (SOC)	0,6258	0,8288	0,3406	0,5072
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,9497	0,9937	**p=0,0265**	0,9000
Übelkeit (PT)	0,8506	0,8684	**p=0,0381**	0,3275
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**p=0,0212**	p=0,2156	**p=0,0210**	p=0,3433
Nasopharyngitis (PT)	0,3369	0,2339	**0,0383**	0,3303
Pharyngitis (PT)	1,0000	**0,0251**	0,6838	0,8202
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	0,0000	0,4868	**0,0438**	0,3802
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	p=0,9011	p=0,6073	p=0,1589	p=0,6450
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen	p=0,3125	p=0,8650	p=0,6560	p=0,1530
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**p=0,0212**	p=0,2156	**p=0,0210**	p=0,3433
Schwere Infektionen	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA
Herpes Zoster	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA
Tuberkulose	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA
Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)	p=0,9721	p=0,9032	p=0,8946	p=0,9899
Nicht-Melanom-Hautkrebs	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA
MACE	p=0,7964	p=0,9167	p=NA	p=0,9625
Gastrointestinal Perforation	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA
Erhöhte Leberwerte	p=NA	p=0,5458	p=0,0674	p=0,0335
Erhöhte Kreatininwerte im Blut	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA
Neutropenie	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA
Lymphopenie	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA
Anämie	p=0,6242	p=0,9356	p=0,1370	p=0,2509
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Nur schwere Ereignisse (SMQ)	p=NA	p=0,7364	p=NA	p=NA
Gastrointestinale Perforation (SMQ)	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA

Studie: OPAL BROADEN **Endpunkt**	**Merkmal Alter**	**Merkmal Geschlecht**	**Merkmal Schweregrad**	**Merkmal Region**
Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien (SMQ)	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA
Hämatopoietische Erythropenie (SMQ)	p=0,6242	p=0,9356	p=0,1370	p=0,2509
Hämatopoietische Leukopenie (SMQ)	p=0,4185	p=0,1864	p=NA	p=NA
Malignitäten (SMQ)	p=0,9721	p=0,9032	p=0,8946	p=0,9899
Maligne Tumoren der Haut (SMQ)	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA
Tumoren der Haut nicht spezifizierter Malignität (SMQ)	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA
Maligne Lymphome (SMQ)	p=NA	p=NA	p=NA	p=NA

ACR: American college of rheumatology response criteria; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; CRP: C-reaktives Protein; DAS: Disease activity score, DAPSA: Disease activity in psoriatic arthritis; DAREA: Disease activity index for reactive arthritis; EQ-5D: EuroQoL5-dimensionen; FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; ISI: Itch severity Index; LDA: Low disease activity; MACE: Major adverse cardiovascular events; MDA: Minimal disease activity; MedDRA: Medical dictionary for drug regulatory activities; NA: Nicht zutreffend; NAPSI: Nail psoriasis severity index; PAAP: Patient's assessment of arthritis pain; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PASI: Psoriasis area and severity index; PGJS: Patient's global joint and skin assessment; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsAJAI: Psoriasi-arthritis joint activity index; PsARC: Psoriatic arthritis response criteria; PT: Preferred Term; PtGA-Arthritis: Patient's global assessment of arthritis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SMQ: Standardised MedDRA queries; SOC: Systemorganklasse; SF-36: Short form 36; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.2.1 Morbidität – Krankheitsaktivität

DAS28-3

Für den Anteil der Patienten mit DAS28-3 (CRP) ≤3,2 (LDA) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Für die Veränderung des DAS28-3 (CRP) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

ACR70

Für den Endpunkt ACR70 wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PsARC

Für den Endpunkt PsARC wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PsAJAI

Für den Anteil der Patienten mit PsAJAI ≥5 wurde eine Effektmodifikation durch das Alter identifiziert (p=0,0299). Bei den Patienten unter 60 Jahren wiesen im Tofacitinib-Arm 76,8% der Patienten einen PsAJAI ≥5 auf, im Adalimumab-Arm waren es 74,7%. Der Unterschied

zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,03 [0,87; 1,22]; p=0,7468).

Bei den älteren Patienten wiesen im Tofacitinib-Arm 76,0% der Patienten einen PsAJAI ≥5 auf, im Adalimumab-Arm waren es jedoch nur 33,3%. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 2,28 [1,08; 4,82]; p=0,0310). Für den mittleren PsAJAI wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt PsAJAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Hauptanalyse							
PsAJAI ≥5 zu Monat 12							
OPAL BROADEN NRI	Alter (p=0,0299)	<60 Jahre	82	63 (76,8)	91	68 (74,7)	1,03 [0,87; 1,22]; 0,7468 1,12 [0,56; 2,25]; 0,7473 0,02 [-0,11; 0,15]; 0,7468
		≥60 Jahre	25	19 (76,0)	15	5 (33,3)	**2,28 [1,08; 4,82]; 0,0310** **6,33 [1,54; 26,00]; 0,0104** **0,43 [0,14; 0,72]; 0,0041**

ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-responder imputation; OR: Odds ratio; PsAJAI: Psoriasis arthritis joint activity index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

DAREA/DAPSA

Für den Anteil der Patienten mit DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission) und DAREA/DAPSA ≤15 (MDA) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Für die Veränderung des DAREA/DAPSA wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

CPDAI

Für den Endpunkt CPDAI <2 (Remission) und CPDAI <4 (LDA) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Für die Veränderung des CPDAI wurde eine Effektmodifikation durch die Region (p=0,0001) identifiziert.

Für Patienten aus der Region Westeuropa, Russland und Osteuropa zeigte sich in der Analyse des CPDAI jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Analyse des CPDAI zeigte sich für Patienten aus der Region Rest der Welt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -3,92 [-5,57; -2,26]; p<0,0001), der Unterschied ist klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,59 [-2,46; -0,71]; p=0,0010).

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt CPDAI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
			N	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Hauptanalyse							
CPDAI (stetig) zu Monat 12							
OPAL BROADEN Observed data	Region (p=0,0001)	Westeuropa	5	-3,20 (2,77)	6	-3,67 (2,73)	0,47 [-2,80; 3,74]; 0,7797 0,16 [-1,10; 1,41]; 0,7861
		Russland und Osteuropa	50	-4,90 (3,01)	52	-5,42 (3,30)	0,52 [-0,70; 1,75]; 0,4026 0,16 [-0,23; 0,56]; 0,4062
		Rest der Welt	16	-5,25 (2,86)	12	-1,33 (1,56)	**-3,92 [-5,57; -2,26]; <0,0001** **-1,59 [-2,46; -0,71]; 0,0010**

adj.: Adjustiert; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index: KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-analysis-set;; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

MDA

Für den Endpunkt MDA wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PASDAS

Für den Anteil der Patienten mit PASDAS <2,4 (Remission) und PASDAS <3,2 (LDA) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Für die Veränderung des PASDAS wurde eine Effektmodifikation durch die Region (p=0,0241) identifiziert.

Für Patienten aus der Region Russland, Osteuropa und Rest der Welt zeigte sich in der Analyse des PASDAS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Analyse des PASDAS zeigte sich für Patienten aus der Region Westeuropa ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: 1,00 [0,15; 1,85]; p=0,0210), jedoch ist der Unterschied nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,85 [-0,06; 1,76]; p=0,0664).

Da keine entgegengerichteten statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch die Region keine Bedeutung beigemessen.

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt PASDAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
			N	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Hauptanalyse							
PASDAS (stetig) zu Monat 12							
OPAL BROADEN Observed data	Region (p=0,0241)	Westeuropa	9	-1,86 (0,61)	13	-2,86 (1,38)	**1,00 [0,15; 1,85]; 0,0210** 0,85 [-0,06; 1,76]; 0,0664
		Russland und Osteuropa	59	-2,84 (1,25)	66	-2,81 (1,44)	-0,02 [-0,49; 0,45]; 0,9209 -0,02 [-0,37; 0,34]; 0,9217
		Rest der Welt	25	-2,77 (1,91)	14	-1,75 (2,01)	-1,02 [-2,31; 0,27]; 0,1226 -0,51 [-1,19; 0,16]; 0,1314

adj.: Adjustiert; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-analysis-set; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

4.3.1.3.2.2 Morbitität – Rheumatologische Endpunkte

TJC68

Für den Endpunkt TJC wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

SJC66

Für die Veränderung der SJC66 wurde eine Effektmodifikation durch den Baseline PASDAS identifiziert (p=0,0044).

Für Patienten mit Baseline PASDAS <5,4 zeigte sich in der Analyse der SJC66 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Analyse der SJC66 zeigte sich für Patienten mit Baseline PASDAS ≥5,4 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -4,66 [-7,53; -1,79]; p=0,0015).

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SJC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**MWD [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert**
			N	**Adj. Veränderung MW (SD)**	**N**	**Adj. Veränderung MW (SD)**	
Hauptanalyse							
SJC66							
OPAL BROADEN Observed data	Schweregrad (p=0,0044)	Baseline PASDAS <5,4	24	-5,29 (2,96)	29	-5,72 (4,48)	0,43 [-1,58; 2,45]; 0,6739 0,11 [-0,44; 0,66]; 0,6872
		Baseline PASDAS ≥5,4	69	-12,32 (10,39)	65	-7,66 (6,13)	**-4,66 [-7,53; -1,79]; 0,0015** -0,54 [-0,88; -0,19]; 0,0025

adj.: Adjustiert; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: In der jeweiligen adj. Veränderung MW (SD) enthaltene Anzahl der Patienten des full-analysis-set; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

PAAP

Für den Endpunkt PAAP wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PtGA-Arthritis

Für den Endpunkt PtGA-Arthritis wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PGJS

Für die Endpunkte PGJS-PsA, PGJS-Psoriasis und PGJS-Arthritis wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

4.3.1.3.2.3 Morbidität – Dermatologische Endpunkte

PASI

Für den Endpunkt PASI wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

NAPSI

Für den Endpunkt NAPSI wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

ISI

Für den Anteil der Patienten mit einem ISI ≥4 des ISI wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Für die Veränderung des ISI wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

4.3.1.3.2.4 Morbidität - Funktionsstatus

HAQ-DI

Für den Endpunkt HAQ-DI wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

FACIT-F

Für den Endpunkt FACIT-F wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Für die Veränderung des FACIT-F wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

4.3.1.3.2.5 Morbidität - Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den Endpunkt SF-36 (Körperlicher Komponentenscore) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Für den Endpunkt SF-36 (Psychischer Komponentenscore) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

4.3.1.3.2.6 Verträglichkeit

Mortalität

In keinem der für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme trat ein Todesfall auf.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS identifiziert (p=0,0135). Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 81,5% und im Adalimumab-Arm bei 62,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,30 [0,94; 1,80]; p=0,1076).

Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit Baseline PASDAS ≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 60,3% und im Adalimumab-Arm bei 75,7%. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,80 [0,64; 0,99]; p=0,0440).

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Hauptanalyse							
Gesamtrate UEs							
OPAL BROADEN	Schweregrad (p=0,0135)	Baseline PASDAS <5,4	27	22 (81,5)	32	20 (62,5)	1,30 [0,94; 1,80]; 0,1076 2,64 [0,79; 8,82]; 0,1147 0,19 [-0,03; 0,41]; 0,0948
		Baseline PASDAS ≥5,4	78	47 (60,3)	74	56 (75,7)	**0,80 [0,64; 0,99]; 0,0440** **0,49 [0,24; 0,98]; 0,0436** **-0,15 [-0,30; -0,01]; 0,0386**

ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds ratio; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gefäßerkrankungen (SOC)

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Für den Anteil der Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS identifiziert (p=0,0265). Der Anteil an Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 33,3% und im Adalimumab-Arm bei 12,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,67 [0,92; 7,70]; p=0,0699).

Der Anteil an Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) mit Baseline PASDAS ≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 10,3% und im Adalimumab-Arm bei 17,6%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,58 [0,26; 1,33]; p=0,1990).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Baseline PASDAS keine Bedeutung beigemessen.

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Hauptanalyse							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)							
OPAL BROADEN	Schweregrad (p=0,0265)	Baseline PASDAS <5,4	27	9 (33,3)	32	4 (12,5)	2,67 [0,92; 7,70]; 0,0699 3,50 [0,94; 13,08]; 0,0625 0,21 [0,00; 0,42]; 0,0536
		Baseline PASDAS ≥5,4	78	8 (10,3)	74	13 (17,6)	0,58 [0,26; 1,33]; 0,1990 0,54 [0,21; 1,38]; 0,1963 -0,07 [-0,18; 0,04]; 0,1918

ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds ratio; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse

Übelkeit (PT)

Für den Anteil der Patienten mit Übelkeit (PT) wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS identifiziert (p=0,0381). Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 11,1% und im Adalimumab-Arm bei 3,1%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 3,56 [0,39; 32,23]; p=0,2594).

Der Anteil an Patienten mit Übelkeit mit Baseline PASDAS ≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 0% und im Adalimumab-Arm bei 6,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,09 [0,00; 1,53]; p=0,0952).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Baseline PASDAS keine Bedeutung beigemessen.

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Übelkeit (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Hauptanalyse							
Übelkeit (PT)							
OPAL BROADEN	Schweregrad (p=0,0381)	Baseline PASDAS <5,4	27	3 (11,1)	32	1 (3,1)	3,56 [0,39; 32,23]; 0,2594 3,88 [0,38; 39,63]; 0,2535 0,08 [-0,05; 0,21]; 0,2392
		Baseline PASDAS ≥5,4	78	0 (0,0)	74	5 (6,8)	0,09 [0,00; 1,53]; 0,0952 0,08 [0,00; 1,48]; 0,0900 -0,07 [-0,13; -0,01]; 0,0314

ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds ratio; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) wurde eine Effektmodifikation durch das Alter identifiziert (p=0,0212). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) mit Alter <60 Jahre lag im Tofacitinib-Arm bei 41,5% und im Adalimumab-Arm bei 36,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,14 [0,79; 1,66]; p=0,4833). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) mit Alter ≥60 Jahre lag im Tofacitinib-Arm bei 24,0% und im Adalimumab-Arm bei 60,0%. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,40 [0,18; 0,8998]; p=0,0268).

Für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS ≥5,4 identifiziert (p=0,0210). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 44,4% und im Adalimumab-Arm bei 21,9%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,03 [0,93; 4,43]; p=0,0744). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) mit Baseline PASDAS ≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 34,6% und im Adalimumab-Arm bei 47,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,73 [0,50; 1,08]; p=0,1152).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Baseline PASDAS keine Bedeutung beigemessen.

Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Hauptanalyse							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)							
OPAL BROADEN	Alter (p= 0,0212)	<60 Jahre	82	34 (41,5)	91	33 (36,3)	1,14 [0,79; 1,66]; 0,4833 1,24 [0,67; 2,30]; 0,4835 0,05 [-0,09; 0,20]; 0,4832
		≥60 Jahre	25	6 (24,0)	15	9 (60,0)	**0,40 [0,18; 0,8998]; 0,0268** **0,21 [0,05; 0,84]; 0,0271** **-0,36 [-0,66; -0,06]; 0,0183**

ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse

Tabelle 4-98:: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Hauptanalyse							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)							
OPAL BROADEN	Schweregrad (p=0,0210)	Baseline PASDAS <5,4	27	12 (44,4)	32	7 (21,9)	2,03 [0,93; 4,43]; 0,0744 2,86 [0,92; 8,85]; 0,0688 0,23 [-0,01; 0,46]; 0,0608
		Baseline PASDAS ≥5,4	78	27 (34,6)	74	35 (47,3)	0,73 [0,50; 1,08]; 0,1152 0,59 [0,31; 1,13]; 0,1129 -0,13 [-0,28; 0,03]; 0,1093

ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds ratio; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse

Nasopharyngitis (PT)

Für den Anteil der Patienten mit Nasopharyngitis (PT) wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS identifiziert (p=0,0383). Der Anteil an Patienten mit Nasopharyngitis (PT) mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 14,8% und im Adalimumab-Arm bei 3,1%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 4,74 [0,56; 39,92]; p=0,1523).

Der Anteil an Patienten mit Nasopharyngitis (PT) mit Baseline PASDAS ≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 5,1% und im Adalimumab-Arm bei 13,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,38 [0,12; 1,16]; p=0,0885).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Baseline PASDAS keine Bedeutung beigemessen.

Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Nasopharyngitis (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Hauptanalyse							
Nasopharyngitis (PT)							
OPAL BROADEN	Schweregrad (p=0,0383)	Baseline PASDAS <5,4	27	4 (14,8)	32	1 (3,1)	4,74 [0,56; 39,92]; 0,1523 5,39 [0,56; 51,50]; 0,1434 0,12 [-0,03; 0,26]; 0,1189
		Baseline PASDAS ≥5,4	78	4 (5,1)	74	10 (13,5)	0,38 [0,12; 1,16]; 0,0885 0,35 [0,10; 1,16]; 0,0847 -0,08 [-0,18; 0,01]; 0,0740

ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds ratio; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Pharyngitis (PT)

Für den Anteil der Patienten mit Pharyngitis (PT) wurde eine Effektmodifikation durch Geschlecht identifiziert (p=0,0251). Der Anteil an männlichen Patienten mit Pharyngitis (PT) lag im Tofacitinib-Arm bei 8,0% und im Adalimumab-Arm bei 1,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 4,48 [0,52; 38,76]; p=0,1732).

Der Anteil an weiblichen Patienten mit Pharyngitis (PT) lag im Tofacitinib-Arm bei 1,8% und im Adalimumab-Arm bei 12,0%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,15 [0,02; 1,17]; p=0,0704).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Geschlecht keine Bedeutung beigemessen.

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Pharyngitis (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Hauptanalyse							
Pharyngitis (PT)							
OPAL BROADEN	Geschlecht (p=0,0251)	Männlich	50	4 (8,0)	56	1 (1,8)	4,48 [0,52; 38,76]; 0,1732 4,78 [0,52; 44,30]; 0,1682 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1413
		Weiblich	57	1 (1,8)	50	6 (12,0)	0,15 [0,02; 1,17]; 0,0704 0,13 [0,02; 1,13]; 0,0643 -0,10 [-0,20; -0,01]; 0,0371

ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Alaninaminotransferase erhöht (PT)

Für den Anteil der Patienten mit Alaninaminotransferase erhöht (PT) wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS identifiziert (p=0,0438). Der Anteil an Patienten mit Alaninaminotransferase erhöht (PT) mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 11,1% und im Adalimumab-Arm bei 6,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,78 [0,32; 9,87]; p=0,5107).

Der Anteil an Patienten mit Alaninaminotransferase erhöht (PT) mit Baseline PASDAS ≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 0% und im Adalimumab-Arm bei 8,1%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,07 [0,00; 1,27]; p=0,0728).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Baseline PASDAS keine Bedeutung beigemessen.

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Hauptanalyse							
Alaninaminotransferase erhöht (PT)							
OPAL BROADEN	Schweregrad (p=0,0438)	Baseline PASDAS <5,4	27	3 (11,1)	32	2 (6,3)	1,78 [0,32; 9,87]; 0,5107 1,88 [0,29; 12,14]; 0,5095 0,05 [-0,10; 0,19]; 0,5117
		Baseline PASDAS ≥5,4	78	0 (0,0)	74	6 (8,1)	0,07 [0,00; 1,27]; 0,0728 0,07 [0,00; 1,21]; 0,0674 -0,08 [-0,15; -0,02]; 0,0161

ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds ratio; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Therapie führen

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen wurde eine Effektmodifikation durch Alter identifiziert (p=0,0212). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen mit Alter <60 Jahre lag im Tofacitinib-Arm bei 41,5% und im Adalimumab-Arm bei 36,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,14 [0,79; 1,66]; p=0,4833). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen mit Alter ≥60 Jahre lag im Tofacitinib-Arm bei 24,0% und im Adalimumab-Arm bei 60,0%. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,40 [0,18; 0,8998]; p=0,0268).

Für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS ≥5,4 identifiziert (p=0,0210). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 44,4% und im Adalimumab-Arm bei 21,9%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,03 [0,93; 4,43]; p=0,0744). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen mit Baseline PASDAS≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 34,6% und im Adalimumab-Arm bei 47,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,73 [0,50; 1,08]; p=0,1152).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Baseline PASDAS keine Bedeutung beigemessen.

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen und parasitäre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Hauptanalyse							
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
OPAL BROADEN	Alter (p=0,0212)	<60 Jahre	82	34 (41,5)	91	33 (36,3)	1,14 [0,79; 1,66]; 0,4833 1,25 [0,67; 2,30]; 0,4835 0,05 [-0,09; 0,20]; 0,4832
		≥60 Jahre	25	6 (24,0)	15	9 (60,0)	**0,40 [0,18; 0,90]; 0,0268** **0,21 [0,05; 0,84]; 0,0271** **-0,36 [-0,66; -0,06]; 0,0183**

ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	**Subgruppen-faktor (p-Wert)**	**Ausprägung**	**Tofacitinib 5 mg**		**Adalimumab 40 mg**		**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert ARD [95%-KI]; p-Wert**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	
Hauptanalyse							
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
OPAL BROADEN	Schweregrad (p=0,0210)	Baseline PASDAS <5,4	27	12 (44,4)	32	7 (21,9)	2,03 [0,93; 4,43]; 0,0744 2,86 [0,92; 8,85]; 0,0688 0,23 [-0,01; 0,46]; 0,0608
		Baseline PASDAS ≥5,4	78	27 (34,6)	74	35 (47,3)	0,73 [0,50; 1,08]; 0,1152 0,59 [0,31; 1,13]; 0,1129 -0,13 [-0,28; 0,03]; 0,1093

ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds ratio; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwerwiegende Infektionen

Schwere Infektionen traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose

Tuberkulose trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom-Hautkrebs

Nicht-Melanom-Hautkrebs trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: MACE

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinal Perforation

Gastrointestinale Perforation trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte im Blut

Erhöhte Kreatininwerte im Blut traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie

Neutropenie trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie

Lymphopenie trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Nur schwere Ereignisse (SMQ)

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation (SMQ)

Gastrointestinale Perforation trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien (SMQ)

Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämatopoietische Erythropenie (SMQ)

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämatopoietische Leukopenie (SMQ)

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten (SMQ)

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Maligne Tumoren der Haut (SMQ)

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tumoren der Haut nicht spezifizierter Malignität (SMQ)

Tumoren der Haut nicht spezifizierter Malignität traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Maligne Lymphome (SMQ)

Maligne Lymphome traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studie OPAL BROADEN zusammengefasst:

Morbidität - Krankheitsaktivität

DAS28-3 (CRP) ≤3,2

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen DAS28-3 (CRP) ≤3,2 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 66,4% und im Adalimumab-Arm bei 69,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95% KI]: 0,95 [0,79; 1,14]; p=0,5887).

Für den Anteil der Patienten mit DAS28-3 (CRP) ≤3,2 (LDA) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Veränderung des DAS28-3 (CRP)

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des DAS28-3 (CRP) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,37; 0,26]; p=0,7410).

Für die Veränderung des DAS28-3 (CRP) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

ACR70

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit ACR70-Response im Tofacitinib-Arm bei 23,4% und im Adalimumab-Arm bei 29,2%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,80 [0,51; 1,26]; p=0,3316).

Für den Endpunkt ACR70 wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PsARC

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit PsARC-Response im Tofacitinib-Arm bei 64,5% und im Adalimumab-Arm bei 65,1%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,99 [0,81; 1,21]; p=0,9259).

Für den Endpunkt PsARC wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PsAJAI ≥5

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit PsAJAI ≥5 im Tofacitinib-Arm bei 76,6% und im Adalimumab-Arm bei 68,9%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,11 [0,94; 1,31]; p=0,2051).

Für den Anteil der Patienten mit PsAJAI ≥5 wurde eine Effektmodifikation durch das Alter identifiziert (p=0,0299). Bei den Patienten unter 60 Jahren wiesen im Tofacitinib-Arm 76,8% der Patienten einen PsAJAI ≥5 auf, im Adalimumab-Arm waren es 74,7%. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant (RR [95% KI]: 1,03 [0,87; 1,22]; p=0,7468).

Bei den älteren Patienten wiesen im Tofacitinib-Arm 76,0% der Patienten einen PsAJAI ≥5 auf, im Adalimumab-Arm waren es jedoch nur 33,3%. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95% KI]: 2,28 [1,08; 4,82]; p=0,0310).

Mittlerer PsAJAI

Hinsichtlich des mittleren PsAJAI zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: 0,02 [-0,65; 0,69]; p=0,9504).

Für den mittleren PsAJAI wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission) im Tofacitinib-Arm bei 10,3% und im Adalimumab-Arm bei 23,6%. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,44 [0,23; 0,84]; p=0,0131).

Für den Endpunkt DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

DAREA/DAPSA ≤15 (MDA)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit DAREA/DAPSA ≤15 (MDA) im Tofacitinib-Arm bei 54,2% und im Adalimumab-Arm bei 58,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,93 [0,73; 1,17]; p=0,5288).

Für den Endpunkt DAREA/DAPSA ≤15 (MDA) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Veränderung des DAREA/DAPSA

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des DAREA/DAPSA zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -7,15 [-12,30, -1,99]; p=0,0066), jedoch ist der Unterschied nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,40 [-0,69, -0,11]; p=0,0079).

Für die Veränderung des DAREA/DAPSA wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

CPDAI <2 (Remission)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit CPDAI ≤2 (Remission) im Tofacitinib-Arm bei 3,7% und im Adalimumab-Arm bei 9,4%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,40 [0,13; 1,22]; p=0,1077).

Für den Endpunkt CPDAI ≤2 (Remission) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

CPDAI <4 (LDA)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit CPDAI <4 (LDA) im Tofacitinib-Arm bei 23,4% und im Adalimumab-Arm bei 23,6%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,99 [0,61; 1,61]; p=0,9697)

Für den Endpunkt CPDAI <4 (LDA) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Veränderung des CPDAI

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des CPDAI zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,29 [-1,34; 0,76]; p=0,5910).

Für die Veränderung des CPDAI wurde eine Effektmodifikation durch die Region (p=0,0001) identifiziert.

Für Patienten aus der Region Westeuropa und Russland und Osteuropa zeigte sich in der Analyse des CPDAI jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Analyse des CPDAI zeigte sich für Patienten aus der Region Rest der Welt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -3,92 [-5,57; -2,26]; p<0,0001), der Unterschied ist klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,59 [-2,46; -0,71]; p=0,0010).

MDA

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit MDA im Tofacitinib-Arm bei 37,4% und im Adalimumab-Arm bei 39,6%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,94 [0,67; 1,33]; p=0,7371).

Für den Endpunkt MDA wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PASDAS <2,4 (Remission)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit PASDAS ≤2,4 (Remission) im Tofacitinib-Arm bei 25,2% und im Adalimumab-Arm bei 30,2%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,84 [0,54; 1,29]; p=0,4204).

Für den Endpunkt PASDAS ≤2,4 (Remission) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PASDAS <3,2 (LDA)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten mit PASDAS ≤3,2 (LDA) im Tofacitinib-Arm bei 48,6% und im Adalimumab-Arm bei 44,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,10 [0,82; 1,46]; p=0,5338).

Für den Endpunkt PASDAS ≤3,2 (LDA) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Veränderung des PASDAS

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des PASDAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,07 [-0,49; 0,37]; p=0,7685).

Für die Veränderung des PASDAS wurde eine Effektmodifikation durch die Region identifiziert (p=0,0241). Da keine entgegengerichteten statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Region keine Bedeutung beigemessen.

Morbidität - Rheumatologische Endpunkte

TJC68

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline der TJC68 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -3,36 [-6,45; -0,27]; p=0,0331).

Für den Endpunkt TJC68 wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

SJC66

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline der SJC66 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -3,41 [-5,64; -1,18]; p=0,0027).

Für den Endpunkt SJC66 (p=0,0044) wurde eine Effektmodifikation durch den Baseline PASDAS identifiziert.

Für Patienten mit Baseline PASDAS <5,4 zeigte sich in der Analyse der SJC66 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Analyse der SJC66 zeigte sich für Patienten mit Baseline PASDAS ≥5,4 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -4,66 [-7,53; -1,79]; p=0,0015).

PAAP

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline der PAAP zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -6,16 [-14,01; 1,69]; p=0,1241).

Für den Endpunkt PAAP wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PtGA-Arthritis

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline der PtGA-Arthritis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -3,92 [-11,65; 3,81]; p=0,3198).

Für den Endpunkt PtGA-Arthritis wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PGJS/PtGA-PsA

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline der PGJS/PtGA-PsA zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -4,32 [-12,42; 3,77]; p=0,2950).

Für den Endpunkt PGJS/PtGA-PsA wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PGJS-Psoriasis

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline der PGJS-Psoriasis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,94 [-9,48; 7,61]; p=0,8300).

Für den Endpunkt PGJS-Psoriasis wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PGJS-Arthritis

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline der PGJS-Arthritis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -7,17 [-15,05; 0,71]; p=0,0743).

Für den Endpunkt PGJS-Arthritis wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Morbidität - Dermatologische Endpunkte

PASI75 (Ansprechen)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen PASI75 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 43,0% und im Adalimumab-Arm bei 40,6%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,06 [0,77; 1,46]; p=0,7199).

Für den Endpunkt PASI75 wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

PASI100 (Remission)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen PASI100 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 27,1% und im Adalimumab-Arm bei 19,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,37 [0,84; 2,24]; p=0,2130).

Für den Endpunkt PASI100 wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

NAPSI75 (Ansprechen)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen NAPSI75 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 41,1% und im Adalimumab-Arm bei 43,4%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,95 [0,69; 1,30]; p=0,7369).

Für den Endpunkt NAPSI75 wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

NAPSI100 (Remission)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen NAPSI100 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 37,4% und im Adalimumab-Arm bei 41,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,90 [0,65; 1,26]; p=0,5383).

Für den Endpunkt NAPSI100 wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

ISI ≥4 (Responderanalyse)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen ISI ≥4 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 27,1% und im Adalimumab-Arm bei 23,6%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,15 [0,72; 1,83]; p=0,5558).

Für den Anteil der Patienten mit einem ISI ≥4 wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Veränderung des ISI

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des ISI zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: -0,46 [-1,26; 0,34]; p=0,2615).

Für die Veränderung des ISI wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Morbidität - Funktionsstatus

HAQ-DI ≥0,22

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen HAQ-DI ≥0,22 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 65,4% und im Adalimumab-Arm bei 51,9%. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 1,26 [1,002; 1,59]; p=0,0476).

Für den Endpunkt HAQ-DI ≥0,22 wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

HAQ-DI ≥0,35

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der eine Verbesserung des HAQ-DI um ≥0,35 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 57,0% und im Adalimumab-Arm bei 44,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,29 [0,98; 1,68]; p=0,0674).

Für den Endpunkt HAQ-DI ≥0,35 wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

FACIT-F (Responderanalyse)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der einen FACIT-F ≥4 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 57,0% und im Adalimumab-Arm bei 51,9%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,10 [0,86; 1,41]; p=0,4538).

Für den Endpunkt FACIT-F wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Veränderung des FACIT-F

Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des FACIT-F zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: 1,51 [-1,29; 4,32]; p=0,2909).

Für die Veränderung des FACIT-F wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Morbidität - Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Hinsichtlich der Veränderung zu Baseline des EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%-KI]: 6,03 [-0,41; 12,47]; p=0,0665).

Für den Endpunkt EQ-5D VAS wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 (Körperlicher Komponentenscore)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der eine Verbesserung des SF-36 Körperlicher Komponentenscore ≥5 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 51,4% und im Adalimumab-Arm bei 49,1%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,05 [0,80; 1,37]; p=0,7323).

Für den Endpunkt SF-36 (Körperlicher Komponentenscore) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

SF-36 (Psychischer Komponentenscore)

Zum maßgeblichen Zeitpunkt, d. h. nach 12 Monaten, lag der Anteil an Patienten, der eine Verbesserung des SF-36 Psychischer Komponentenscore ≥5 erreichte, im Tofacitinib-Arm bei 41,1% und im Adalimumab-Arm bei 36,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,12 [0,80; 1,57]; p=0,5178).

Für den Endpunkt SF-36 (Psychischer Komponentenscore) wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Verträglichkeit

Mortalität

In keinem der für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme trat ein Todesfall auf.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen lag im Tofacitinib-Arm bei 66,4% und im Adalimumab-Arm bei 71,7%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,93 [0,77; 1,11]; p=0,3999.

Für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS identifiziert (p=0,0135). Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 81,5% und im Adalimumab-Arm bei 62,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,30 [0,94; 1,80]; p=0,1076).

Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit Baseline PASDAS ≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 60,3% und im Adalimumab-Arm bei 75,7%. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,80 [0,64; 0,99]; p=0,0440).

Gefäßerkrankungen (SOC)

Der Anteil an Patienten mit Gefäßerkrankungen lag im Tofacitinib-Arm bei 0,9% und im Adalimumab-Arm bei 8,5%. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,11 [0,01; 0,85]; p=0,0347).

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Für den Anteil der Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS identifiziert (p=0,0265). Der Anteil an Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 33,3% und im Adalimumab-Arm bei 12,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,67 [0,92; 7,70]; p=0,0699).

Der Anteil an Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) mit Baseline PASDAS ≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 10,3% und im Adalimumab-Arm bei 17,6%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,58 [0,26; 1,33]; p=0,1990).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Baseline PASDAS keine Bedeutung beigemessen.

Übelkeit (PT)

Für den Anteil der Patienten mit Übelkeit (PT) wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS identifiziert (p=0,0381). Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 11,1% und im Adalimumab-Arm bei 3,1%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 3,56 [0,39; 32,23]; p=0,2594).

Der Anteil an Patienten mit Übelkeit mit Baseline PASDAS ≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 0% und im Adalimumab-Arm bei 6,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,09 [0,00; 1,53]; p=0,0952).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Baseline PASDAS keine Bedeutung beigemessen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) wurde eine Effektmodifikation durch Alter identifiziert (p=0,0212). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) mit Alter <60 Jahre lag im Tofacitinib-Arm bei 41,5% und im Adalimumab-Arm bei 36,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,14 [0,79; 1,66]; p=0,4833). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) mit Alter ≥60 Jahre lag im Tofacitinib-Arm bei 24,0% und im Adalimumab-Arm bei 60,0%. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,40 [0,18; 0,90]; p=0,0268).

Für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS ≥5,4 identifiziert (p=0,0210). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 44,4% und im Adalimumab-Arm bei 21,9%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,03 [0,93; 4,43]; p=0,0744). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) mit Baseline PASDAS ≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 34,6% und im Adalimumab-Arm bei 47,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,73 [0,50; 1,08]; p=0,1152).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Baseline PASDAS keine Bedeutung beigemessen.

Nasopharyngitis (PT)

Für den Anteil der Patienten mit Nasopharyngitis (PT) wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS identifiziert (p=0,0383). Der Anteil an Patienten mit Nasopharyngitis (PT) mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 14,8% und im Adalimumab-Arm bei 3,1%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 4,74 [0,56; 39,92]; p=0,1523).

Der Anteil an Patienten mit Nasopharyngitis (PT) mit Baseline PASDAS ≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 5,1% und im Adalimumab-Arm bei 13,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,38 [0,12; 1,16]; p=0,0885).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Baseline PASDAS keine Bedeutung beigemessen.

Pharyngitis (PT)

Für den Anteil der Patienten mit Pharyngitis (PT) wurde eine Effektmodifikation durch Geschlecht identifiziert (p=0,0251). Der Anteil an männlichen Patienten mit Pharyngitis (PT) lag im Tofacitinib-Arm bei 8,0% und im Adalimumab-Arm bei 1,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 4,48 [0,52; 38,76]; p=0,1732).

Der Anteil an weiblichen Patienten mit Pharyngitis (PT) lag im Tofacitinib-Arm bei 1,8% und im Adalimumab-Arm bei 12,0%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,15 [0,02; 1,17]; p=0,0704).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Geschlecht keine Bedeutung beigemessen.

Alaninaminotransferase erhöht (PT)

Für den Anteil der Patienten mit Alaninaminotransferase erhöht (PT) wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS identifiziert (p=0,0438). Der Anteil an Patienten mit Alaninaminotransferase erhöht (PT) mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 11,1% und im Adalimumab-Arm bei 6,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,78 [0,32; 9,87]; p=0,5107).

Der Anteil an Patienten mit Alaninaminotransferase erhöht (PT) mit Baseline PASDAS ≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 0% und im Adalimumab-Arm bei 8,1%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,07 [0,00; 1,27]; p=0,0728).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Baseline PASDAS keine Bedeutung beigemessen.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lag im Tofacitinib-Arm bei 7,5% und im Adalimumab-Arm bei 8,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,88 [0,35; 2,20]; p=0,7850).

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Therapie führen

Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Therapie führen, lag im Tofacitinib-Arm bei 5,6% und im Adalimumab-Arm bei 3,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,49 [0,43; 5,12]; p=0,5301).

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen lag im Tofacitinib-Arm bei 37,4% und im Adalimumab-Arm bei 39,6%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95% KI]: 0,94 [0,67; 1,33]; p=0,7371).

Für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen wurde eine Effektmodifikation durch Alter identifiziert (p=0,0212). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen mit Alter <60 Jahre lag im Tofacitinib-Arm bei 41,5% und im Adalimumab-Arm bei 36,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,14 [0,79; 1,66]; p=0,4833). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen mit Alter ≥60 Jahre lag im Tofacitinib-Arm bei 24,0% und im Adalimumab-Arm bei 60,0%. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,40 [0,18; 0,90]; p=0,0268). Dieser Endpunkt entspricht der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen wurde eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS ≥5,4 identifiziert (p=0,0210). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen mit Baseline PASDAS <5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 44,4% und im Adalimumab-Arm bei 21,9%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,03 [0,93; 4,43]; p=0,0744). Der Anteil an Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen mit Baseline PASDAS ≥5,4 lag im Tofacitinib-Arm bei 34,6% und im Adalimumab-Arm bei 47,3%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,73 [0,50; 1,08]; p=0,1152).

Da keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, wird der identifizierten Effektmodifikation durch Baseline PASDAS keine Bedeutung beigemessen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Infektionen

Schwere Infektionen traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herpes Zoster

Der Anteil an Patienten mit Herpes Zoster lag im Tofacitinib-Arm bei 1,9% und im Adalimumab-Arm bei 0%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 4,95 [0,24; 101,97]; p=0,2998).

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tuberkulose

Tuberkulose trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)

Der Anteil an Patienten mit Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs) lag im Tofacitinib-Arm bei 2,8% und im Adalimumab-Arm bei 0%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 6,94 [0,36; 132,65]; p=0,1984).

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nicht-Melanom-Hautkrebs

Nicht-Melanom-Hautkrebs trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: MACE

Der Anteil an Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen lag im Tofacitinib-Arm bei 0% und im Adalimumab-Arm bei 1,9%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,20 [0,01; 4,08]; p=0,2942).

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation

Gastrointestinale Perforation trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Leberwerte

Der Anteil an Patienten mit erhöhten Leberwerten lag im Tofacitinib-Arm bei 2,8% und im Adalimumab-Arm bei 8,5%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95% KI]: 0,33 [0,09; 1,19]; p=0,0895).

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatininwerte im Blut

Erhöhte Kreatininwerte im Blut traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie

Neutropenie trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Lymphopenie

Lymphopenie trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie

Der Anteil an Patienten mit Anämie lag im Tofacitinib-Arm bei 0,9% und im Adalimumab-Arm bei 2,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,33 [0,04; 3,12]; p=0,3339).

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Nur schwere Ereignisse (SMQ)

Der Anteil an Patienten mit Erkrankungen der Leber (nur schwere Ereignisse) lag im Tofacitinib-Arm bei 0% und im Adalimumab-Arm bei 2,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,14 [0,01; 2,71]; p=0,1941). Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation (SMQ)

Gastrointestinale Perforation trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien (SMQ)

Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämatopoietische Erythropenie (SMQ)

Der Anteil an Patienten mit hämatopoietischer Erythropenie lag im Tofacitinib-Arm bei 0,9% und im Adalimumab-Arm bei 2,8%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,33 [0,04; 3,12]; p=0,3339).

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hämatopoietische Leukopenie (SMQ)

Der Anteil an Patienten mit hämatopoietischer Leukopenie lag im Tofacitinib-Arm bei 1,9% und im Adalimumab-Arm bei 0,9%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,98 [0,18; 21,52]; p=0,5742).

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Malignitäten (SMQ)

Der Anteil an Patienten mit Malignitäten lag im Tofacitinib-Arm bei 2,8% und im Adalimumab-Arm bei 0%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 6,94 [0,36; 132,65]; p=0,1984).

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Maligne Tumoren der Haut (SMQ)

Der Anteil an Patienten mit malignen Tumoren der Haut lag im Tofacitinib-Arm bei 0,9% und im Adalimumab-Arm bei 0%. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 2,97 [0,12; 72,15]; p=0,5032).

Es wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Tumoren der Haut nicht spezifizierter Malignität (SMQ)

Tumoren der Haut nicht spezifizierter Malignität traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Maligne Lymphome (SMQ)

Maligne Lymphome traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Für die Teilpopulation a) (bDMARD-naive Patienten) wurde die Studie OPAL BROADEN identifiziert, die einen direkten Vergleich mit der zVT Adalimumab ermöglicht (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Ein indirekter Vergleich ist für diese Patienten daher nicht erforderlich.

Tabelle 4-104: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
OPAL BROADEN (NCT01877668)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Monate (12 Monate Behandlung/ 28 ±7 Tage follow-up)	Tofacitinib (5 mg), Tofacitinib (10 mg), Adalimumab (40 mg)
OPAL BEYOND (NCT01882439)	Ja	Ja	Abgeschlossen	6 Monate (3 bzw. 6 Monate Behandlung / 28 ±7 Tage follow-up)	Tofacitinib (5 mg), Tofacitinib (10 mg), Placebo für 3 Monate, gefolgt von Tofacitinib (5 mg) für 3 Monate, Placebo für 3 Monate, gefolgt von Tofacitinib (10 mg) für 3 Monate
A3921119 (NCT01786668)	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen (12 Wochen Behandlung/ 4 Wochen follow-up)	Tofacitinib (2 mg), Tofacitinib (5 mg), Tofacitinib (10 mg), Placebo
A3921234 (NCT03486457)	Nein	Ja	Laufend (voraussichtlich bis Mai 2020)	6 Monate (3 bzw. 6 Monate Behandlung / 28 ±7 Tage follow-up)	Tofacitinib (5 mg) für 6 Monate Placebo für 3 Monate, gefolgt von Tofacitinib (5 mg) für 3 Monate

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 04.06.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
OPAL BEYOND (NCT01882439)	Die Studie eignet sich nicht für einen indirekten Vergleich, da die Patienten in den Placebo-Armen nach drei Monaten auf Tofacitinib umgestellt wurden und somit keine ausreichend lange Behandlungsdauer mit dem Brückenkomparator vorliegt (Ausschlusskriterium **A6**).
A3921119 (NCT01786668)	Die Studie erlaubt keinen indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, da die Behandlungsdauer nur 12 Wochen beträgt (Ausschlusskriterium **A6**).
A3921234 (NCT03486457)	Die Studie ist noch laufend und es sind keine Ergebnisse verfügbar (Ausschlusskiterium **A4**). Sie eignet sich auch nicht für einen indirekten Vergleich, da die Patienten in den Placebo-Armen nach drei Monaten auf Tofacitinib umgestellt wurden und somit keine ausreichend lange Behandlungsdauer mit dem Brückenkomparator vorliegt (Ausschlusskriterium **A6**).

Für die Teilpopulation b) wurde nach weiteren Studien zum zu bewertenden Arzneimittel gesucht, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Dabei wurden die aus den in Tabelle 4-119 bis Tabelle 4-121 in Anhang 4-A1 dokumentierten Suchstrategien erzielten Treffer erneut herangezogen und mittels separater Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche evaluiert (siehe Tabelle 4-3). Für die Studienregistersuche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib wurden die aus den in Anhang 4-B1 dokumentierten Suchstrategien erzielten Treffer erneut herangezogen und mittels separater Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche evaluiert (siehe Tabelle 4-3).

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 07.06.2018 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials auf der OVID-Plattform durchgeführt.

Die Recherche für erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen bDMARD-Therapie aufweisen (Teilpopulation b), ergab 173 potenzielle Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=47) wurden die verbleibenden 126 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 110 als nicht themenrelevant klassifiziert. Es wurden 16 Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Es wurden neun Publikationen ausgeschlossen, da sie nur gemischte Patientendaten aus verschiedenen Studien mit Tofacitinib bzw. die falsche Patientenpopulation enthielten (Kriterium **A1**). Eine Publikation wurde aufgrund des falschen Studientyps (Kriterium **A5**, keine RCT) und zwei Publikationen aufgrund der zu kurzen Studiendauer des Brückenkomparators (12 Wochen) ausgeschlossen (Kriterium **A6**). Vier Publikationen

wurden als Conference Abstract ohne relevante Mehrinformation gegenüber der Vollpublikation ausgeschlossen (Kriterium **A7**).

Für die Teilpopulation b) (bDMARD-vorbehandelte Patienten) wurde keine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die für einen indirekten Vergleich geeignet wäre (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Ein indirekter Vergleich ist für diese Patienten folglich nicht möglich.

Daher wurden keine Recherchen nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

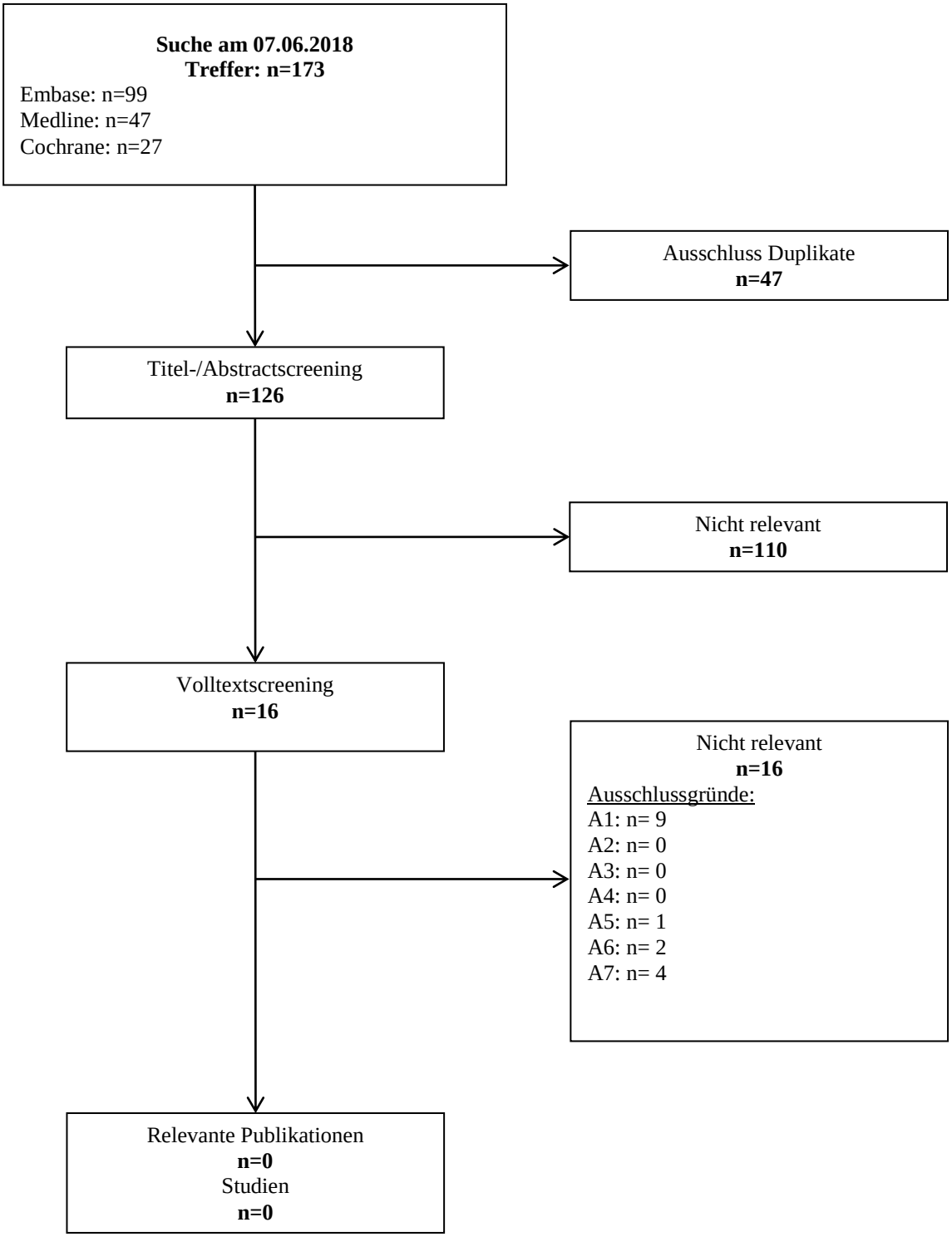

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-106: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Nicht zutreffend.

Für die Teilpopulation b) (bDMARD-vorbehandelte Patienten) wurde keine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die für einen indirekten Vergleich geeignet wäre (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Ein indirekter Vergleich ist für diese Patienten folglich nicht möglich.

Daher wurden keine Recherchen nach Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-106 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-106 bilden den Informationsstand vom 04.06.2018 und 05.06.2018 ab.

Tabelle 4-107: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gespon-serte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gespon-serte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2> <Studie 3>	● ●		● ●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
			Patient	**Behandelnde Personen**		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität:

Für die Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Studie OPAL BROADEN), einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie von hoher Qualität herangezogen. Das Verzerrungspotenzial der Studie OPAL BROADEN wird als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene csDMARD-Behandlung unzureichend angesprochen. Diese entspricht der Zielpopulation (Teilpopulation a) von Tofacitinib gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet.

Die Gabe von Tofacitinib[16] und dem Komparator Adalimumab erfolgte innerhalb der Studie entsprechend der für Deutschland gültigen Fachinformation.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Tofacitinib herangezogen wurden und für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet wurden, sind patientenrelevant. Bezüglich der Validität der einzelnen Endpunkte siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Evidenzstufe:

Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib. Die Studie ermöglicht einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tofacitinib mit der vom G-BA festgelegten zVT Adalimumab.

Fazit:

In der Gesamtaussage ist auf der Basis der Ergebnisse der Studie OPAL BROADEN die Ableitung eines **Hinweises** auf einen Zusatznutzen möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

[16] 86% der Patienten im Tofacitinib-Arm erhielten Tofacitinib in Kombination mit MTX

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die PsA ist eine progressive chronisch-entzündliche Erkrankung des Bewegungsapparates, die in der Regel mit einer Psoriasis vulgaris der Haut und/oder der Nägel assoziiert ist. Das klinische Erscheinungsbild ist sehr heterogen: Wesentliche Manifestationen sind die periphere und/oder axiale Arthritis sowie schmerzhafte Entzündungen der Sehnenscheiden (Tenosynovitis (114)), Sehnenansätze (Enthesitis (115)) oder auch ganzer Finger (Daktylitis (116)). Des Weiteren leiden die Patienten an einer Psoriasis, einer entzündlichen Hauterkrankung mit schuppenden und teilweise juckenden Rötungen der Haut (117) Auch die Nägel können bei der PsA betroffen sein (118). Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, d. h. das überaktive Immunsystem ist eine der wichtigsten Ursachen der PsA.

Der therapeutische Bedarf ist aufgrund der belastenden Symptomatik, der im Lauf der chronischen Erkrankung zunehmenden, zum Teil erheblichen physischen und psychischen Einschränkungen und der damit verbundenen verminderten Lebensqualität sehr hoch.

Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Tofacitinib für folgende zwei Teilpopulationen abgeleitet:

- Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit nicht-biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika ansprechen oder diese nicht vertragen haben - Teilpopulation a)
- Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben -Teilpopulation b)

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Teilpopulation a)

Entsprechend der Fragestellung für die Teilpopulation a) werden im Folgenden die Ergebnisse der Studie OPAL BROADEN zu Monat 12 für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib gegenüber Adalimumab für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellt. Auf Grundlage der Studie OPAL BROADEN lässt sich der Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab für die in Tabelle 4-117 dargestellten Endpunkte ableiten.

Morbidität

Mit den patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität werden die Krankheitsaktivität (krankheitsdomänen-übergreifende ~ und rheumatologische ~), rheumatologische und dermatologische Endpunkte, der Funktionsstatus und der Gesundheitszustand abgebildet. Bei der Mehrzahl der dargestellten Endpunkte zeigten sich im Vergleich von Tofacitinib gegenüber der zVT Adalimumab keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Bei einigen Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tofacitinib. Es zeigten sich keine Nachteile für Tofacitinib. Für die SJC66 wurde eine fazitrelevante Effektmodifikation durch Baseline PASDAS identifiziert.

Krankheitsaktivität

Für die Bestimmung der Krankheitsaktivität der PsA wurden verschiedene kombinierte Scores verwendet, um eine Veränderung in dem vielseitigen Erscheinungsbild der PsA adäquat abbilden und bewerten zu können. Die kombinierten Scores berücksichtigen dabei jeweils verschiedene Komponenten aus den unterschiedlichen Erkrankungsdomänen der PsA (rheumatologische und dermatologische Endpunkte, Funktionsfähigkeit, Lebensqualität, die globale Einschätzung des Arztes und des Patienten, Schmerz und den CRP als Entzündungsmarker). Die krankheitsdomänen-übergreifende Krankheitsaktivität wird dabei vorrangig durch die kombinierten Scores CPDAI, MDA und PASDAS beschrieben, wohingegen die kombinierten Scores DAS28-3 (CRP), ACR70, PsARC, PsAJAI und DAREA/DAPSA die rheumatologische Krankheitsaktivität abbilden. Alle kombinierten Scores werden als patientenrelevant angesehen und sind geeignet, die Krankheitsaktivität der PsA abzubilden (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Krankheitsdomänen-übergreifende Krankheitsaktivität

Bei den drei krankheitsdomänen-übergreifenden Krankheitsaktivitätsscores (CPDAI, MDA und PASDAS) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab (Tabelle 4-117). Die jeweils in die Scores einfließenden Einzelkomponenten zeigten, mit Ausnahme der druckschmerzhaften Gelenke als Komponente des MDA (operationalisiert als TJC68 ≤1 betroffenes Gelenk), ebenfalls keinen statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Effekt zwischen den Behandlungsarmen und spiegeln die Resultate der kombinierten Scores wieder (vgl. Abschnitte 4.3.1.3.1.1.6 bis 4.3.1.3.1.1.8). Für die Analyse der Einzelkomponente TJC68 des MDA ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tofacitinib (RR: 0,56 [0,38; 0,82]; p=0,0031). Der Nachteil von Tofacitinib gegenüber Adalimumab in der Einzelkomponente TJC68 (≤1 betroffenes Gelenk) spiegelt sich jedoch nicht in der Gesamtbetrachtung des MDA wieder. Für den CPDAI, MDA und PASDAS gibt es jeweils keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Für die Veränderung des CPDAI zeigte sich eine Effektmodifikation durch die Region (p=0,0001). Für Patienten aus der Region Rest der Welt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -3,92 [-5,57; -2,26]; p<0,0001). Aufgrund der fehlenden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird der identifizierten Effektmodifikation jedoch keine Bedeutung beigemessen.

Zusammenfassend ergibt sich für die krankheitsdomänen-übergreifende Krankheitsaktivität kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Rheumatologische Krankheitsaktivität

Bei vier (DAS28-3 [CRP], ACR70, PsARC, PsAJAI) der fünf kombinierten Scores zur Beschreibung der rheumatologischen Krankheitsaktivität zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab (Tabelle 4-117). Die jeweils in die Scores einfließenden Einzelkomponenten zeigten ebenfalls keinen statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Effekt zwischen den Behandlungsarmen und spiegeln die Resultate der kombinierten Scores wieder (vgl. Abschnitte 4.3.1.3.1.1.1 bis 4.3.1.3.1.1.4). Für den Score DAREA/DAPSA zeigte sich lediglich für das Erreichen der Remission (≤3,3) ein signifikanter Unterschied zuungusten von Tofacitinib (RR: 0,44 [0,23; 0,84]; p=0,0131). Für das Erreichen einer minimalen Krankheitsaktivität (≤15) lag jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied von Tofacitinib im Vergleich zu Adalimumab vor (RR: 0,93 [0,73; 1,17]; p=0,5288). Die stetige Analyse des DAREA/DAPSA zeigte wiederum einen signifikanten Vorteil zugunsten von Tofacitinib gegenüber Adalimumab (MWD: -7,15 [-12,30; -1,99]; p=0,0066; Hedges' g: -0,40 [-0,69; -0,11]; p=0,0079). Die Auswertung der in den DAREA/DAPSA einfließenden stetigen Einzelkomponenten zeigte statistisch signifikante Effekte bei SJC66 und TJC68 zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Tofacitinib, bei den anderen Komponenten keine statistisch signifkanten Unterschiede und bestätigt damit das Resultat der stetigen Analyse des DAREA/DAPSA (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1.5). Für den Endpunkt DAREA/DAPSA ergibt sich in der gemeinsamen Betrachtung der unterschiedlichen Analysen kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Für den Endpunkt PsAJAI ≥5 zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,0299). Bei den älteren Patienten ist der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 2,28 [1,08; 4,82]; p=0,0310). Da der PsAJAI als nicht schwerwiegend bzw. nicht schwer eingestuft wird, wird aufgrund des geringfügigen Effekts kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die rheumatologische Krankheitsaktivität gibt es insgesamt somit keine Hinweise darauf, dass ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab vorliegt.

Rheumatologische Endpunkte

Für die Endpunkte TJC68 und SJC66 zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib (TJC: MWD: -3,36 [-6,45; -0,27]; p=0,0331 und SJC66: MWD: -3,41 [-5,64; -1,18]; p=0,0027). Eine Verringerung der joint counts um ein Gelenk ist durch den Patienten spürbar und kann somit als klinisch relevant betrachtet werden. Die klinische Relevanz wird bestätigt durch den signifikanten Vorteil bei der Betrachtung des Funktionsniveaus, gemessen mittels HAQ-DI. Für den TJC68 wird daher ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Für die Veränderung der SJC66 wurde eine Effektmodifikation durch den Baseline PASDAS identifiziert (p=0,0044). Für Patienten mit Baseline PASDAS ≥5,4 zeigte sich ein statistisch

signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (MWD [95%-KI]: -4,66 [-7,53; -1,79]; p=0,0015). Für den SJC66 wird daher ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten mit einem Baseline-PASDAS ≥5,4 abgeleitet.

Bei Betrachtung der rheumatologischen Endpunkte PAAP, PtGA-Arthritis und PGJS (PGJS/PtGA-PsA, PGJS-Psoriasis, PGJS-Arthritis) ergaben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede und somit keine Hinweise auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab. Insgesamt ergibt sich somit in der Kategorie der rheumatologischen Endpunkte ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Dermatologische Endpunkte

Für die dermatologischen Endpunkte (PASI75, PASI100, NAPSI75, NAPSI100, ISI) ergaben sich weder Vor- noch Nachteile von Tofacitinib gegenüber Adalimumab, weshalb in dieser Kategorie kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib vorliegt.

Funktionsstatus

In der Kategorie Funktionsstatus zeigte sich für die Verbesserung des HAQ-DI um ≥0,22 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tofacitinib (RR: 1,26 [1,002; 1,59]; p=0,0476) und für die Verbesserung des HAQ-DI um ≥0,35 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Da der HAQ-DI vorrangig die Auswirkungen der Gelenksymptomatik auf den Funktionsstatus misst, wird von einer Übertragbarkeit der MCID von 0,22 Punkten von der rheumatoiden Arthritis auf die PsA ausgegangen und von den Ergebnissen der entsprechenden Responderanalyse ein Zusatznutzen abgeleitet. Der HAQ-DI beschreibt die Fähigkeit des Patienten, grundlegende alltägliche Tätigkeiten zu verrichten, wie z. B. Aufstehen, Anziehen, Körperpflege, Toilettenbenutzung, Fortbewegung oder einfache Tätigkeiten im Haushalt. Sind diese Fähigkeiten wesentlich beeinträchtigt, ist der Patient im Alltag permanent auf fremde Hilfe angewiesen und nicht mehr in der Lage, ein selbstständiges und selbstbestimmtes Leben zu führen. Der HAQ-DI ist daher der Endpunktkategorie schwerwiegende Symptome zuzuordnen. Es ergibt sich daher aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils bei der Verbesserung des HAQ-DI um ≥0,22 Punkte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Für den FACIT-F ergab weder die Responderanalyse noch die stetige Auswertung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, daher ergibt sich für den FACIT-F kein Hinweis auf einen Zusatznutzen. Insgesamt ergibt sich somit in der Kategorie Funktionsstatus ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Nach Auffassung des G-BA gibt der Funktionsstatus auch die Symptome einer Enthesitis oder Daktylitis wieder (1).

Gesundheitszustand

Für die Endpunktkategorie Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab. Für den Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie OPAL BROADEN mit dem Fragebogen SF-36 erhoben. Der SF-36 umfasst Fragen, die sich auf grundlegende alltägliche Tätigkeiten (wie z. B. Treppensteigen oder eine Kreuzung überqueren), auf die körperlich und seelisch verursachten Einschränkungen von Tätigkeiten in Beruf und Haushalt, sowie auf das Vorhandensein von Schmerzen beziehen. Für den patientenrelevanten Endpunkt Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 zeigte weder im körperlichen noch im psychischen Komponentenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab. Es wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen identifiziert. Für die Lebensqualität ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Verträglichkeit

In keinem der für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme trat ein Todesfall auf.

Für die Verträglichkeit wurde für die Gesamtraten der UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE kein signifikanter Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab festgestellt.

Für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen zeigte sich eine Effektmodifikation durch Baseline PASDAS ≥5,4 (p=0,0135). Für Patienten mit Baseline PASDAS ≥5,4 ist der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,80 [0,64; 0,99]; p=0,0440). Da die Gesamtrate UE als nicht schwerwiegend bzw. nicht schwer eingestuft wird, wird aufgrund des geringfügigen Effekts kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die SOC Gefäßerkrankungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tofacitinib (RR: 0,11 [0,01; 0,85]; p=0,0347). Insbesondere Gefäßerkrankungen wie Bluthochdruck und Phlebitiden erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. In der Regel sind diese Nebenwirkungen durch eine engmaschige Kontrolle und medikamentöse Behandlung sehr gut behandelbar. Deshalb wird die SOC Gefäßerkrankungen der Endpunktkategorie nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet. Somit ergibt sich für den Endpunkt Gefäßerkrankungen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei den in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 und in Tabelle 4-117 aufgeführten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigten sich für die Gesamtpopulation jeweils keine statistisch signifikanten Effekte zwischen Tofacitinib und Adalimumab. Die Analyse der ausgewählten SMQ zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab.

Für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,0212). Für Patienten ≥60 Jahre ist der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Tofacitinib (RR [95%-KI]: 0,40 [0,18; 0,8998]; p=0,0268). Daher wird für Patienten ≥60 Jahre ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. Der Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen entspricht der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Aus diesem Grund wird die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen nicht weiter in der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Für die übrigen UE von besonderem Interesse ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. einen Schaden von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

In der Gesamtschau der Verträglichkeit ergibt sich unter Berücksichtigung des geringen Zusatznutzens von Tofacitinib in der SOC Gefäßerkrankungen und des geringen Zusatznutzens für ältere Patienten bei den Infektionen und parasitären Erkrankungen ohne sonstige Nachteile in den anderen Verträglichkeitsendpunkten ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Tabelle 4-117: Übersicht über den Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab auf Endpunktebene

Auswertung	**Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Morbidität		
Krankheitsaktivität		
Krankheitsdomänen-übergreifende Krankheitsaktivität		
CPDAI ≤2 (Remission)	RR: 0,40 [0,13; 1,22]; p=0,1077	Zusatznutzen nicht belegt
CPDAI ≤4 (LDA)	RR: 0,99 [0,61; 1,61]; p=0,9697	
Veränderung des CPDAI	MWD: -0,29 [-1,34; 0,76]; p=0,5910 Subgruppenfaktor Region: Interaktionstest **p=0,0001** Westeuropa: MWD: 0,47 [-2,80; 3,74]; p=0,7797 Russland und Osteuropa: MWD: 0,52 [-0,70; 1,75]; p=0,4026 Rest der Welt: MWD: **-3,92 [-5,57; -2,26]; p<0,0001** Hedges' g: **-1,59 [-2,46; -0,71]; p=0,0010**	

Auswertung	**Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
MDA	RR: 0,94 [0,67; 1,33]; p=0,7371	Zusatznutzen nicht belegt
PASDAS ≤2,4 (Remission)	RR: 0,84 [0,54; 1,29]; p=0,4204	Zusatznutzen nicht belegt
PASDAS ≤3,2 (LDA)	RR: 1,10 [0,82; 1,46]; p=0,5338	
Veränderung des PASDAS	MWD: -0,07 [-0,49; 0,37]; p=0,7685 Subgruppenfaktor Region: Interaktionstest **p=0,0241** Westeuropa: MWD: **1,00 [0,15; 1,85]; p=0,0210** Hedges' g: 0,85 [-0,06; 1,76]; p=0,0664 Russland und Osteuropa: MWD: -0,02 [-0,49; 0,45]; p=0,9209 Rest der Welt: MWD: -1,02 [-2,31; 0,27]; p=0,1226	
Rheumatologische Krankheitsaktivität		
DAS28-3 (CRP) ≤3,2	RR: 0,95 [0,79; 1,14]; p=0,5887	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des DAS28-3 (CRP)	MWD: -0,05 [-0,37; 0,26]; p=0,7410	
ACR70	RR: 0,80 [0,51; 1,26]; p=0,3316	Zusatznutzen nicht belegt
PsARC	RR: 0,99 [0,81; 1,21]; p=0,9259	Zusatznutzen nicht belegt
PsAJAI ≥5	RR: 1,11 [0,94; 1,31]; p=0,2051 Subgruppenfaktor Alter: Interaktionstest **p=0,0299** Alter <60 Jahre: RR: 1,03 [0,87; 1,22]; p=0,7468 Alter ≥60 Jahre: RR: **2,28 [1,08; 4,82]; p=0,0310**	Nicht schwerwiegendes Symptom Zusatznutzen nicht belegt
Mittlerer PsAJAI	MWD: 0,02 [-0,65; 0,69]; p=0,9504	

Auswertung	**Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
DAREA/DAPSA ≤3,3 (Remission)	RR: **0,44 [0,23; 0,84]; p=0,0131**	Nicht schwerwiegendes Symptom Zusatznutzen nicht belegt
DAREA/DAPSA ≤15 (MDA)	RR: 0,93 [0,73; 1,17]; p=0,5288	
Veränderung des DAREA/DAPSA	MWD: **-7,15 [-12,30, -1,99]; p=0,0066** Hedges' g: **-0,40 [-0,69, -0,11]; p=0,0079**	
Rheumatologische Endpunkte		
Veränderung der TJC68	MWD: **-3,36 [-6,45; -0,27]; p=0,0331**	Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Veränderung der SJC66	MWD: **-3,41 [-5,64; -1,18]; p=0,0027** Subgruppenfaktor Baseline PASDAS: Interaktionstest **p=0,0044** Baseline PASDAS <5,4: MWD: 0,43 [-1,58; 2,45]; p=0,6739 Baseline PASDAS ≥5,4: MWD: **4,66 [-7,53; -1,79]; p=0,0015**	Baseline PASDAS ≥5,4: Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Veränderung der PAAP	MWD: -6,16 [-14,01; 1,69]; p=0,1241	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der PtGA-Arthritis	MWD: -3,92 [-11,65; 3,81]; p=0,3198	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der PGJS/PtGA-PsA	MWD: -4,32 [-12,42; 3,77]; p=0,2950	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der PGJS-Psoriasis	MWD: -0,94 [-9,48; 7,61]; p=0,8300	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der PGJS-Arthritis	MWD: -7,17 [-15,05; 0,71]; p=0,0743	Zusatznutzen nicht belegt
Dermatologische Endpunkte		
PASI75	RR: 1,06 [0,77; 1,46]; p=0,7199	Zusatznutzen nicht belegt
PASI100	RR: 1,37 [0,84; 2,24]; p=0,2130	Zusatznutzen nicht belegt
NAPSI75	RR: 0,95 [0,69; 1,30]; p=0,7369	Zusatznutzen nicht belegt

Auswertung	**Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
NAPSI100	RR: 0,90 [0,65; 1,26]; p=0,5383	Zusatznutzen nicht belegt
ISI ≥4 (Responderanalyse)	RR: 1,15 [0,72; 1,83]; p=0,5558	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des ISI	MWD: -0,46 [-1,26; 0,34]; p=0,2615	
Funktionsstatus		
HAQ-DI; Verbesserung≥0,22	RR: **1,26 [1,002; 1,59]; p=0,0476**	Schwerwiegendes Symptom Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
HAQ-DI; Verbesserung≥0,35	RR: 1,29 [0,98; 1,68]; p=0,0674	
FACIT-F; Verbesserung ≥4	RR: 1,10 [0,86; 1,41]; p=0,4538	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des FACIT-F	MWD: 1,51 [-1,29; 4,32]; p=0,2909	
Gesundheitszustand		
Veränderung des EQ-5D VAS	MWD: 6,03 [-0,41; 12,47]; p=0,0665	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 (Körperlicher Komponentenscore); Verbesserung ≥5	RR: 1,05 [0,80; 1,37]; p=0,7323	Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 (Psychischer Komponentenscore); Verbesserung ≥5	RR: 1,12 [0,80; 1,57]; p=0,5178	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Mortalität	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR: 0,925 [0,773; 1,108]; p=0,3999	Nicht-schwerwiegende Nebenwirkung

Auswertung	**Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
	Subgruppenfaktor Baseline PASDAS: Interaktionstest **p=0,0135** Baseline PASDAS <5,4: RR: 1,30 [0,94; 1,80]; p=0,1076 Baseline PASDAS ≥5,4: RR: **0,80 [0,64; 0,99]; p=0,0440**	Zusatznutzen nicht belegt
Gefäßerkrankungen (SOC)	RR: **0,11 [0,01; 0,85]; p=0,0347**	Nicht-schwerwiegende Nebenwirkung Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR: 0,88 [0,35; 2,20]; p=0,7850	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen	RR: 1,49 [0,43; 5,12]; p=0,5301	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen[1]	RR: 0,94 [0,67; 1,33]; p=0,7371 Subgruppenfaktor Alter: Interaktionstest **p=0,0212** Alter <60 Jahre: RR: 1,14 [0,79; 1,66]; p=0,4833 Alter ≥60 Jahre: RR: **0,40 [0,18; 0,8998]; p=0,0268**	Nicht-schwerwiegende Nebenwirkung Alter ≥60 Jahre: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Schwere Infektionen	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Herpes Zoster	RR: 4,95 [0,24; 101,97]; p=0,2998	Zusatznutzen nicht belegt
Tuberkulose	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Malignität (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)	RR: 6,94 [0,36; 132,65]; p=0,1984	Zusatznutzen nicht belegt
Nicht-Melanom-Hautkrebs	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
MACE	RR: 0,20 [0,01; 4,08]; p=0,2942	Zusatznutzen nicht belegt

Auswertung	**Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Gastrointestinale Perforation	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Erhöhte Leberwerte	RR: 0,33 [0,09; 1,19]; p=0,0895	Zusatznutzen nicht belegt
Erhöhte Kreatininwerte im Blut	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Neutropenie	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Lymphopenie	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Anämie	RR: 0,33 [0,04; 3,12]; p=0,3339	Zusatznutzen nicht belegt
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Nur schwere Ereignisse (SMQ)	RR: 0,14 [0,01; 2,71]; p=0,1941	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Perforation (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Mehr als einen Typ Blutzellen betreffende hämatopoietische Zytopenien (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Hämatopoietische Erythropenie (SMQ)	RR: 0,33 [0,04; 3,12]; p=0,3339	Zusatznutzen nicht belegt
Hämatopoietische Leukopenie (SMQ)	RR: 1,98 [0,18; 21,52]; p=0,5742	Zusatznutzen nicht belegt
Malignitäten (SMQ)	RR: 6,94 [0,36; 132,65]; p=0,1984	Zusatznutzen nicht belegt
Maligne Tumoren der Haut (SMQ)	RR: 2,97 [0,12; 72,15]; p=0,5032	Zusatznutzen nicht belegt
Tumoren der Haut nicht-spezifizierter Malignität (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt
Maligne Lymphome (SMQ)	n. b. (keine Ereignisse)	Zusatznutzen nicht belegt

Quelle: Weitere Analysen für Studie OPAL BROADEN (119).

1: Entspricht der SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

ACR: American College of Rheumatology response criteria; CPDAI: Composite psoriatic disease activity index; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: Disease activity in psoriatic arthritis; DAREA: Disease activity index for reactive arthritis; DAS: Disease activity score; EQ-5D: EuroQoL5-Dimensionen; FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy–fatigue; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; ISI: Itch severity index; KI: Konfidenzintervall; LDA:

Auswertung	Tofacitinib 5 mg vs. Adalimumab 40 mg Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Low disease activity; MACE: Major adverse cardiovascular events; MDA: Minimal disease activity; MedDRA: Medical dictionary for drug regulatory activities; MWD: Mittelwertdifferenz; NAPSI: Nail psoriasis severity index; n. b.: Nicht berichtet; PAAP: Patient's assessment of arthritis pain; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PASI: Psoriasis area and severity index; PGJS: Patient's global joint and skin assessment; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsAJAI: Psoriasis arthritis joint activity index; PsARC: Psoriatic arthritis response criteria; PtGA: Patient's global assessment; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short form 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SMQ: Standardized MedDRA queries; SOC: Systemorganklasse; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; VAS: Visuelle Analogskala		

Gesamtfazit zum Zusatznutzen für die Teilpopulation a)

Die klinisch bedeutsame Verbesserung der Krankheitsaktivität und langfristige Freiheit von Symptomen ist in dem chronischen Krankheitsbild der PsA oberstes Ziel der Therapie.

In der Teilpopulation a) zeigten sich in den Endpunkten TJC68 und SJC66 Vorteile bei der Verbesserung der Gelenksymptomatik. Für die anderen rheumatologischen und dermatologischen Endpunkte sowie für den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder auf einen geringeren Nutzen von Tofacitinib gegenüber der ZVT Adalimumab festgestellt werden. Die beobachteten Vorteile bestätigen sich bei der Betrachtung des Funktionsniveaus, gemessen mittels HAQ-DI.

Bei Betrachtung der Verträglichkeit zeigten sich in keinem Endpunkt Hinweise auf einen Schaden von Tofacitinib gegenüber Adalimumab; im Gegenteil, für die SOC Gefäßerkrankungen liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab vor. Die Entzündungsprozesse bei Autoimmunerkrankungen stellen einen zentralen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar, somit spiegelt die Reduktion des Risikos für Gefäßerkrankungen auch die beobachteten Ergebnisse bei der Krankheitsaktivität wieder. Des Weiteren liegt für ältere Patienten ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei den Infektionen und parasitären Erkrankungen vor.

In der Gesamtschau ergibt sich somit für die Teilpopulation a) durch die beobachteten Vorteile bei den Endpunkten Krankheitsaktivität und Funktionsstatus, bei leicht verbesserter Verträglichkeit, ein ***Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*** von Tofacitinib gegenüber Adalimumab.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Teilpopulation b)

Entsprechend der Fragestellung für die Teilpopulation b) – erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine Therapie mit einem oder mehreren bDMARD unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, konnte weder für direkte noch für indirekte Vergleiche eine geeignete Studie mit Tofacitinib entsprechend den in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Gesamtfazit des Zusatznutzens für die Teilpopulation b)

Es ergibt sich aufgrund fehlender Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich gemäß den methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber Adalimumab. Der ***Zusatznutzen*** wird somit für die Teilpopulation b) ***nicht beansprucht***.

Dennoch besteht bei diesen Patienten ein hoher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf, zu dessen Deckung Tofacitinib beitragen kann. Tofacitinib ist ein oral anzuwendendes tsDMARD. Die pharmakologische Hemmung des JAK-Signalweges ist ein neuartiger Wirkmechanismus und repräsentiert einen neuen Wirkansatz in dieser Indikation. Tofacitinib ist bisher der einzige Wirkstoff mit diesem Wirkmechanismus, der in der Europäischen Union für die Behandlung der PsA zugelassen ist. Eine placebokontrollierte Phase-III-Studie konnte die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten zeigen, die auf bDMARD unzureichend angesprochen haben (120). Dies lässt, zusammen mit der unkomplizierten oralen Einnahmeform, eine hohe Akzeptanz bei den Patienten erwarten. Tofacitinib stellt somit, gerade vor dem Hintergrund des dargelegten Bedarfs, einen weiteren wichtigen Baustein in der Therapielandschaft der PsA dar.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation a): Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Gering
Teilpopulation b): Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Zusatznutzen nicht belegt
DMARD: Krankheitsmodifizierende Antirheumatika; bDMARD: Biologisches DMARD	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17],

[17] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*

Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

---

[18] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[19] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[20] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

OPAL BROADEN: (104, 106-110)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-269 vom 12.02.2018 - Tofacitinib zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis. 2018.
2. Pfizer Ltd. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2018. 2018.
3. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV. 2010. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf. [Zugriff am: 31.01.2018]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017.
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
6. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1060-71. Epub 2016/01/11.
7. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S93-9. Epub 2005/11/09.
8. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. Ann Rheum Dis. 2008;67(10):1360-4. Epub 2008/09/16.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-088 - Tofacitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis. 2016.

10. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, Gasparini S, Gutierrez M. Disease activity in psoriatic arthritis: comparison of the discriminative capacity and construct validity of six composite indices in a real world. Biomed Res Int. 2014;2014:528105. Epub 2014/06/27.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf. [Zugriff am: 19.10.2017]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Baricitinib. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.09.2017]
13. Madsen OR. Agreement between the DAS28-CRP assessed with 3 and 4 variables in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents in the daily clinic. J Rheumatol. 2013;40(4):379-85. Epub 2013/03/05.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf. [Zugriff am: 15.02.2018]
15. Lubrano E, Perrotta FM, Kavanaugh A. An overview of low disease activity and remission in psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(5 Suppl 93):S51-4. Epub 2015/10/17.
16. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthritis Rheum. 1993;36(6):729-40. Epub 1993/06/01.
17. Pfizer Ltd. Study Protocol (A3921091): A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of Tofacitinib (CP-690,550) or Adalimumab in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (OPAL BROADEN); Final Protocol Amendment 3, 09 January 2015.
18. Gladman D, Sampalis J, Illouz O, Guérette B. Responses to Adalimumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Who Have Not Adequately Responded to Prior Therapy: Effectiveness and Safety Results From an Open-label Study. The Journal of Rheumatology. 2010;37(9):1898-906.
19. Yang H, Epstein D, Bojke L, Craig D, Light K, Bruce I, et al. Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis. Health Technol Assess. 2011;15 Suppl 1:87-95. Epub 2012/04/11.
20. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, Ritchlin CT, Beaulieu AD, Deodhar A, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. N Engl J Med. 2014;370(24):2295-306. Epub 2014/06/12.

21. Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity in patients with psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther. 2014;16(4):R140. Epub 2014/07/06.
22. Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, Gladman D, Beutler A, Gathany T, et al. Patient-reported outcomes and the association with clinical response in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: findings through 2 years of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(10):1666-73. Epub 2013/05/15.
23. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Psoriatic Arthritis (Doc. Ref. CHMP/EWP/438/04). 2006. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003413.pdf. [Zugriff am: 27.10.2017]
24. Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. Annals of the Rheumatic Diseases. 2006;65(10):1373-8.
25. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2007;34(1):123-9. Epub 2007/01/12.
26. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S64-85. Epub 2012/05/25.
27. Coates LC, Tillett W, Chandler D, Helliwell PS, Korendowych E, Kyle S, et al. The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. Rheumatology (Oxford). 2013;52(10):1754-7. Epub 2013/07/28.
28. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2016;75(3):499-510. Epub 2015/12/09.
29. Gladman DD, Tom BD, Mease PJ, Farewell VT. Informing response criteria for psoriatic arthritis (PsA). II: Further considerations and a proposal--the PsA joint activity index. J Rheumatol. 2010;37(12):2559-65. Epub 2010/10/19.
30. Nell-Duxneuner VP, Stamm TA, Machold KP, Pflugbeil S, Aletaha D, Smolen JS. Evaluation of the appropriateness of composite disease activity measures for assessment of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(3):546-9. Epub 2009/09/19.

31. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(8):1441-7. Epub 2010/06/08.
32. Rahman P, Zummer M, Bessette L, Baer P, Haraoui B, Chow A, et al. Real-world validation of the minimal disease activity index in psoriatic arthritis: an analysis from a prospective, observational, biological treatment registry. BMJ Open. 2017;7(8):e016619. Epub 2017/09/01.
33. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Waxman R, Coates LC, Veale JD, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(2):272-7. Epub 2010/12/01.
34. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J. Composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2013 meeting on development of cutoffs for both disease activity states and response. J Rheumatol. 2014;41(6):1212-7. Epub 2014/06/03.
35. Coates LC, Helliwell PS. Defining Low Disease Activity States in Psoriatic Arthritis using Novel Composite Disease Instruments. J Rheumatol. 2016;43(2):371-5. Epub 2015/12/17.
36. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. Ann Rheum Dis. 2010;69(1):48-53. Epub 2009/01/17.
37. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(7):965-9. Epub 2010/07/01.
38. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):6-16. Epub 2013/06/12.
39. Gossec L, Coates LC, de Wit M, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(12):743-50.
40. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). Ann Rheum Dis. 2013;72(6):986-91. Epub 2012/07/17.
41. Coates LC, FitzGerald O, Gladman DD, McHugh N, Mease P, Strand V, et al. Reduced joint counts misclassify patients with oligoarticular psoriatic arthritis and miss significant numbers of patients with active disease. Arthritis Rheum. 2013;65(6):1504-9. Epub 2013/03/27.
42. Wong PC, Leung YY, Li EK, Tam LS. Measuring disease activity in psoriatic arthritis. Int J Rheumatol. 2012;2012:839425.
43. Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. J Rheumatol. 2013;40(8):1357-9.
44. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). Arthritis Rheum. 2005;52(4):1227-36. Epub 2005/04/09.

45. Gladman DD, Chandran V. Review of clinical registries of psoriatic arthritis: lessons learned?: value for the future? Curr Rheumatol Rep. 2011;13(4):346-52. Epub 2011/04/16.
46. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 2008;59(5):686-91.
47. Mease PJ, Van den Bosch F, Sieper J, Xia Y, Pangan AL, Song IH. Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients with Peripheral Spondyloarthritis During Treatment with Adalimumab. J Rheumatol. 2017;44(5):599-608.
48. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT. Psoriatic spondyloarthropathy in men and women: a clinical, radiographic, and HLA study. Clin Invest Med. 1992;15(4):371-5.
49. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol. 1994;21(12):2286-91.
50. Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, van der Heijde D, Landewe RB, Braun J, et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise--the INSPIRE study: I. Assessment of spinal measures. J Rheumatol. 2007;34(8):1733-9.
51. Fernandez-Sueiro JL, Willisch A, Pertega-Diaz S, Tasende JA, Fernandez-Lopez C, Galdo F, et al. Evaluation of ankylosing spondylitis spinal mobility measurements in the assessment of spinal involvement in psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 2009;61(3):386-92.
52. Fernandez-Sueiro JL, Willisch A, Pertega-Diaz S, Tasende JA, Fernandez-Lopez JC, Villar NO, et al. Validity of the bath ankylosing spondylitis disease activity index for the evaluation of disease activity in axial psoriatic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(1):78-85.
53. Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? Arthritis Rheum. 2004;51(3):311-5.
54. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2003;62(1):20-6. Epub 2002/12/14.
55. Almodovar R, Zarco P, Collantes E, Gonzalez C, Mulero J, Fernandez-Sueiro JL, et al. Relationship between spinal mobility and disease activity, function, quality of life and radiology. A cross-sectional Spanish registry of spondyloarthropathies (REGISPONSER). Clin Exp Rheumatol. 2009;27(3):439-45. Epub 2009/07/17.
56. Jenks K, Treharne GJ, Garcia J, Stebbings S. The ankylosing spondylitis quality of life questionnaire: validation in a New Zealand cohort. Int J Rheum Dis. 2010;13(4):361-6. Epub 2011/01/05.
57. Pham T, van der Heijde DM, Pouchot J, Guillemin F. Development and validation of the French ASQoL questionnaire. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(3):379-85. Epub 2010/06/08.
58. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. Br J Dermatol. 2005;152(5):861-7. Epub 2005/05/13.
59. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-6.

60. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. Health Qual Life Outcomes. 2006;4:71.
61. Mease PJ. Psoriatic arthritis - treatment update. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2011;69(3):243-9.
62. Pascoe VL, Enamandram M, Corey KC, Cheng CE, Javorsky EJ, Sung SM, et al. Using the Physician Global Assessment in a clinical setting to measure and track patient outcomes. JAMA Dermatol. 2015;151(4):375-81.
63. Egsmose EL, Madsen OR. Interplay between patient global assessment, pain, and fatigue and influence of other clinical disease activity measures in patients with active rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2015;34(7):1187-94. Epub 2015/05/20.
64. Cauli A, Gladman DD, Mathieu A, Olivieri I, Porru G, Tak PP, et al. Patient global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter GRAPPA and OMERACT study. J Rheumatol. 2011;38(5):898-903. Epub 2011/02/18.
65. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978;157(4):238-44. Epub 1978/01/01.
66. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2011;9(s2):S1-S95.
67. Kavanaugh A, Cassell S. The assessment of disease activity and outcomes in psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S142-7. Epub 2005/11/09.
68. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris - Update 2017. 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf. [Zugriff am: 25.06.2018]
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.01.2017]
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf. [Zugriff am: 06.12.2017]
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf. [Zugriff am: 06.12.2017]
72. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Dermatology. 2008;216(3):260-70. Epub 2008/01/12.

73. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. Br J Dermatol. 2009;160(5):1040-7. Epub 2009/02/13.
74. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):206-12. Epub 2003/08/02.
75. Aktan S, Ilknur T, Akin C, Ozkan S. Interobserver reliability of the Nail Psoriasis Severity Index. Clin Exp Dermatol. 2006;32(2):141-4. Epub 2006/12/02.
76. Augustin M, Reich K, Blome C, Schafer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. Br J Dermatol. 2010;163(3):580-5. Epub 2010/05/12.
77. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. Reumatologia. 2017;55(3):131-5. Epub 2017/08/05.
78. Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, Lin CY, Gaich C, Nikai E, et al. Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2016;175(1):157-62. Epub 2016/02/09.
79. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum. 1980;23(2):137-45. Epub 1980/02/01.
80. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S14-8. Epub 2005/11/09.
81. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(9):1387-94. Epub 2008/10/28.
82. Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. J Rheumatol. 2011;38(11):2461-5. Epub 2011/09/03.
83. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. Health and Quality of Life Outcomes. 2003;1(1):20.
84. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. J Rheumatol. 2003;30(1):167-78. Epub 2003/01/01.
85. Kwok T, Pope JE. Minimally important difference for patient-reported outcomes in psoriatic arthritis: Health Assessment Questionnaire and pain, fatigue, and global visual analog scales. J Rheumatol. 2010;37(5):1024-8. Epub 2010/03/17.
86. Pope JE, Khanna D, Norrie D, Ouimet JM. The minimally important difference for the health assessment questionnaire in rheumatoid arthritis clinical practice is smaller than in randomized controlled trials. J Rheumatol. 2009;36(2):254-9. Epub 2009/01/10.
87. Wheaton L, Pope J. The minimally important difference for patient-reported outcomes in spondyloarthropathies including pain, fatigue, sleep, and Health Assessment Questionnaire. J Rheumatol. 2010;37(4):816-22. Epub 2010/01/30.
88. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. J Rheumatol. 1993;20(3):557-60. Epub 1993/03/01.
89. Krajewska-Wlodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Fatigue - an underestimated symptom in psoriatic arthritis. Reumatologia. 2017;55(3):125-30. Epub 2017/08/05.

90. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale is valid in patients with psoriatic arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2007;66(7):936.
91. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:79. Epub 2003/12/18.
92. Schentag C, DD G. Changes in fatigue in psoriatic arthritis: disease activity or fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2002;46(Suppl 9):S424.
93. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. Ann Rheum Dis. 2007;66(2):163-8. Epub 2006/10/19.
94. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43. Epub 2001/08/09.
95. van Reenen M. und Janssen B. EQ-5d-5L User Guide Version 2.1. 2015.
96. Szende A, Janssen B, Cabasés J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. 2014. Verfügbar unter: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-94-007-7596-1.pdf. [Zugriff am: 19.12.2017]
97. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care. 1993;31(3):247-63. Epub 1993/03/01.
98. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473-83. Epub 1992/06/11.
99. Jenkinson C, Stewart-Brown S, Petersen S, Paice C. Assessment of the SF-36 version 2 in the United Kingdom. J Epidemiol Community Health. 1999;53(1):46-50. Epub 1999/05/18.
100. Leung YY, Ho KW, Zhu TY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Testing scaling assumptions, reliability and validity of medical outcomes study short-form 36 health survey in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2010;49(8):1495-501. Epub 2010/04/28.
101. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Long JA, Cook RJ. Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 1997;24(3):511-7. Epub 1997/03/01.
102. Mease PJ, Menter MA. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. J Am Acad Dermatol. 2006;54(4):685-704. Epub 2006/03/21.
103. Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of Certolizumab Pegol on Multiple Facets of Psoriatic Arthritis as Reported by Patients: 24-Week Patient-Reported Outcome Results of a Phase III, Multicenter Study. Arthritis Care & Research. 2014;66(7):1085-92.
104. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;377(16):1537-50. Epub 2017/10/19.
105. Wang TS, Tsai TF. Tofacitinib in psoriatic arthritis. Immunotherapy. 2017;9(14):1153-63. Epub 2017/10/03.
106. ClinicalTrials.gov. NCT01877668 - Titel: Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis: Comparator Study (OPAL BROADEN). 2018. Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01877668. [Zugriff am: 04.06.2018]

107. EU-CTR. 2011-003668-55 - Titel: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) OR ADALIMUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. 2018. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003668-55/DE. [Zugriff am: 04.06.2018]
108. ICTRP. NCT01877668 - Titel: Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis: Comparator Study OPAL BROADEN. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01877668. [Zugriff am: 04.06.2018]
109. PharmNet.Bund. 2011-003668-55 - Titel: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBOCONTROLLED STUDYOF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550)OR ADALIMUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010),(P/162/2011) and(P/0064/2012). 2018. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html. [Zugriff am: 04.06.2018]
110. Pfizer Ltd. Study report (A3921091): A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of Tofacitinib (CP-690,550) or Adalimumab in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (OPAL BROADEN)2017.
111. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Secukinumab (Cosentyx®) - Modul 3B: aktive PsA. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1270/2015-12-11_Modul3B_Secukinumab.pdf. [Zugriff am: 18.09.2017]
112. Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(6):683-91.
113. Celgene GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Apremilast (Otezla®) - Modul 3B: Psoriasis-Arthritis. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-790/2015-02-13_Modul3B_Apremilast.pdf. [Zugriff am: 18.09.2017]
114. Finzel S, Englbrecht M. [Psoriatic arthritis : a permanent challenge for rheumatologists and patients--Part 1: epidemiology, pathogenesis and clinical course]. Z Rheumatol. 2011;70(8):685-97. Epub 2011/09/14. Psoriasisarthritis : Eine bleibende Herausforderung fur Rheumatologen und Patienten - Teil 1: Epidemiologie, Pathogenese und Klinik.
115. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):473-86. Epub 2006/06/17.
116. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? Ann Rheum Dis. 2005;64(2):188-90. Epub 2004/07/24.
117. Gladman DD. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4):569-79. Epub 2015/10/18.
118. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4):643-63. Epub 2015/10/18.
119. Pfizer Ltd. Weitere Analysen zur Studie OPAL BROADEN. 2018.

120. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. N Engl J Med. 2017;377(16):1525-36. Epub 2017/10/19.
121. Pfizer Ltd. Statistical Analysis Plan (A3921091): A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of Tofacitinib (CP-690,550) or Adalimumab in Subjects With Active Psoriatic Arthritis; Version 3.1, 01 Feburary 2016.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.2 „Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche“ dokumentiert.

Tabelle 4-119: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.06.2018	
Zeitsegment	1991 bis April 2018 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	psoriatic arthritis.mp. or exp Arthritis, Psoriatic/	1.137
2	psoriasis arthritis*.mp.	17
3	Psoriasis, Arthritic*.mp.	0
4	psoria* arthropath*.mp.	20
5	arthritis psoriatica.mp.	5
6	arthropath* psoriasis*.mp.	2
7	psoria* rheumatism*.mp.	3
8	psoria* rheuma* arthritis*.mp.	17
9	psoria#i* arthriti*.mp.	1.106
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	1.168
11	tofacitinib*.mp.	394
12	tasocitinib*.mp.	15
13	CP 690550*.mp.	0
14	CP-690,550*.mp.	84
15	CP-690550*.mp.	0
16	CP690550*.mp.	0
17	xeljanz*.mp.	0
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	410
19	10 and 18	27

Tabelle 4-120: Bibliografische Literaturrecherche in Medline nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.06.2018	
Zeitsegment	1946 bis Present (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (5)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp psoriasis/ or arthritis, psoriatic/	35.707
2	exp Arthritis, Psoriatic/ or arthriti* psoria*.mp.	5.648
3	psoriasis arthritis*.mp.	143
4	Psoriasis, Arthritic*.mp.	2
5	psoria* arthropath*.mp.	459
6	arthritis psoriatica.mp.	47
7	arthropath* psoriasis*.mp.	74
8	psoria* rheumatism*.mp.	90
9	psoria* rheuma* arthritis*.mp.	122
10	psoria#i* arthriti*.mp.	7.434
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	38.403
12	tofacitinib*.mp.	805
13	tasocitinib*.mp.	13
14	CP 690550*.mp.	32
15	CP-690,550*.mp.	72
16	CP-690550*.mp.	32
17	CP690550*.mp.	5
18	xeljanz*.mp.	17
19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	831
20	11 and 19	106
21	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	802.890
22	20 and 21	47

Tabelle 4-121: Bibliografische Literaturrecherche in Embase nach dem zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.06.2018	
Zeitsegment	1947 bis 06.06.2018 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (5)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp psoriatic arthritis/ or psoriatic arthritis*.mp.	20.136
2	exp Arthritis, Psoriatic/ or arthriti* psoria*.mp.	19.010
3	psoriasis arthritis*.mp.	364
4	Psoriasis, Arthritic*.mp.	4
5	psoria* arthropath*.mp.	786
6	arthritis psoriatica.mp.	96
7	arthropath* psoriasis*.mp.	140
8	psoria* rheumatism*.mp.	137
9	psoria* rheuma* arthritis*.mp.	208
10	psoria#i* arthriti*.mp.	20.259
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	20.979
12	tofacitinib*.mp. or exp tofacitinib/	2.617
13	tasocitinib*.mp.	103
14	CP 690550*.mp.	394
15	CP-690,550*.mp.	212
16	CP-690550*.mp.	394
17	CP690550*.mp.	17
18	xeljanz*.mp.	119
19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	2.918
20	11 and 19	256
21	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.572.408
22	20 and 21	99

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für die Teilpopulation b) wurde nach weiteren Studien zum zu bewertenden Arzneimittel gesucht, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Dabei wurden die erzielten Treffer aus den in Tabelle 4-119 bis Tabelle 4-121 in Anhang 4-A1 dokumentierten Suchstrategien

erneut herangezogen und mittels separater Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche evaluiert (siehe Tabelle 4-3).

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search
Datum der Suche	04.06.2018
Suchstrategie	psoriatic arthritis OR psoriasis, arthritic OR psoriatic arthropathy [Condition/Disease] AND tofacitinib OR xeljanz OR tasocitinib OR CP 690550 OR CP-690,550 OR CP690550 [Intervention/Treatment]
Treffer	5

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.06.2018
Suchstrategie	(psoriatic arthritis OR psoriasis, arthritic OR psoriatic arthropathy) AND (tofacitinib OR xeljanz OR tasocitinib OR “CP 690550” OR CP-690,550 OR CP690550)
Treffer	3

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	04.06.2018
Suchstrategie	psoriatic arthritis OR psoriasis, arthritic OR psoriatic arthropathy [Condition] AND tofacitinib OR xeljanz OR tasocitinib OR CP 690550 OR CP-690,550 OR CP690550 [Intervention] AND phases=ALL AND Recruitment Status=ALL [Advanced Search]
Treffer	5

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.06.2018
Suchstrategie	((((((((ASUINN="tofacitinib"? OR ASUSUPPCCODE="tofacitinib"? OR ASUODESCNAME="tofacitinib"?) OR FT=tofacitinib?) OR (MEDPROD:MPCODE="xeljanz"? OR MEDPROD:MPNAME="xeljanz"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="xeljanz"?)) OR FT=xeljanz?) OR (ASUINN="tasocitinib"? OR ASUSUPPCCODE="tasocitinib"? OR ASUODESCNAME="tasocitinib"?)) OR (ASUINN="CP 690550"? OR ASUSUPPCCODE="CP 690550"? OR ASUODESCNAME="CP 690550"?)) OR (ASUINN="CP-690,550"? OR ASUSUPPCCODE="CP-690,550"? OR ASUODESCNAME="CP-690,550"?)) OR (ASUINN="CP690550"? OR ASUSUPPCCODE="CP690550"? OR ASUODESCNAME="CP690550"?)) AND (GIMEDCOND=psoriatic arthritis? OR GIMEDCONDLAY=psoriatic arthritis?)
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für die Teilpopulation b) wurden für die Studienregistersuche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib die erzielten Treffer aus den in Anhang 4-B1 dokumentierten Suchstrategien erneut herangezogen und mittels separater Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche evaluiert (siehe Tabelle 4-3).

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Quelle	**Ausschlussgrund**
(1)	Boy, M. G.; Wang, C.; Wilkinson, B. E.; Chow, V. F.; Clucas, A. T.; Krueger, J. G.; Gaweco, A. S.; Zwillich, S. H.; Changelian, P. S.Chan, G.. 2009. Double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the pharmacologic effect of CP-690,550 in patients with psoriasis. Journal of Investigative Dermatology, 129(9): 2299-302	A1 Falsche Patientenpopulation
(2)	Burmester, G. R.; Gerald, O. F.; Winthrop, K.; Azevedo, V. F.; Rigby, W. F. C.; Kanik, K. S.; Wang, C.; Biswas, P.; Jones, T.; Menon, S.; Palmetto, N.Rojo, R.. 2017. Integrated safety summary of tofacitinib in psoriatic arthritis clinical studies. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A1 Falsche Patientenpopulation
(3)	Cappelleri, J. C.; Bushmakin, A. G.; Harness, J.Mamolo, C.. 2013. Psychometric validation of the physician global assessment scale for assessing severity of psoriasis disease activity. Quality of Life Research, 22(9): 2489-99	A1 Falsche Patientenpopulation
(4)	Gladman, D. D.; Charles-Schoeman, C.; McInnes, I. B.; Veale, D. J.; Thiers, B.; Graham, D.; Wang, C.; Jones, T.; Wolk, R.DeMasi, R.. 2017. Changes in lipid levels and incidence of cardiovascular events following tofacitinib treatment in patients with psoriatic arthritis: An integrated analysis across phase 3 and long-term extension studies. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A1 Falsche Patientenpopulation
(5)	Kivitz, A. J.; FitzGerald, O.; Nash, P.; Pang, S.; Azevedo, V. F.; Kudlacz, E.; Wang, C.; Graham, D.Takiya, L.. 2017. Efficacy of tofacitinib by background methotrexate dose in patients with psoriatic arthritis: A post hoc analysis of pooled data from 2 phase 3 trials. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A1 Falsche Patientenpopulation

(6)	Mease, P. J.; Hall, S.; Gerald, O. F.; Van Der Heijde, D.; Merola, J. F.; Avila-Zapata, F.; Cieslak, D.; Graham, D.; Wang, C.; Menon, S.; Hendrikx, T.Kanik, K.. 2016. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, or adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to conventional synthetic DMARDS: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Arthritis and Rheumatology, 68: 3975-3978	A7 Falscher Publikationstyp
(7)	Nash, P.; Coates, L. C.; Fleischmann, R.; Papp, K.; Gomez-Reino, J. J.; Kanik, K. S.; Wang, C.; Wu, J.; Hendrikx, T.Ports, W. C.. 2017. Integrated efficacy analysis of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A1 Falsche Patientenpopulation
(8)	Ogdie, A.; De Vlam, K.; McInnes, I. B.; Mease, P. J.; Baer, P.; Lukic, T.; Kwok, K.; Wang, C.; Hsu, M. A.Maniccia, A.. 2017. Effect of tofacitinib on reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A1 Falsche Patientenpopulation
(9)	Winthrop, K. L.; Lebwohl, M.; Cohen, A. D.; Weinberg, J. M.; Tyring, S. K.; Rottinghaus, S. T.; Gupta, P.; Ito, K.; Tan, H.; Kaur, M.; Egeberg, A.; Mallbris, L.Valdez, H.. 2017. Herpes zoster in psoriasis patients treated with tofacitinib. Journal of the American Academy of Dermatology, 77(2): 302-309	A1 Falsche Patientenpopulation
(10)	Helliwell, P. S.; Coates, L. C.; Gerald, O. F.; Nash, P.; Soriano, E. R.; Husni, M. E.; Hsu, M. A.; Kanik, K. S.; Hendrikx, T.; Wu, J.Kudlacz, E.. 2017. Tofacitinib improves composite endpoint measures of disease in patients with psoriatic arthritis. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A7 Falscher Publikationstyp
(11)	Strand, V.; De Vlam, K.; Covarrubias-Cobos, J. A.; Mease, P. J.; Gladman, D. D.; Hendrikx, T.; Kudlacz, E.; Graham, D.; Wu, J.; Cappelleri, J. C.Hsu, M. A.. 2017. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis: Results from 2 phase 3 studies. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A7 Falscher Publikationstyp

(12)	Van Der Heijde, D.; Gladman, D. D.; Gerald, O. F.; Kavanaugh, A.; Graham, D.; Wang, C.Fallon, L.. 2017. Tofacitinib treatment in patients with psoriatic arthritis and rates of radiologic progression according to baseline crp levels: Results from a phase 3 clinical study. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A7 Falscher Publikationstyp
(13)	Asahina, A.; Etoh, T.; Igarashi, A.; Shinichi Imafuku; S.; Saeki,H.; Shibasaki,Y.; Tomochika,Y.; Toyoizumi,S.; Nagaoka, M.; Ohtsuki, M.;. 2016. Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, phase 3 study. Journal of dermatology, 43(8): 869-880	A5 Falscher Studientyp
(14)	Clinicaltrials.gov. 2018. Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Chinese Subjects With Active Psoriatic Arthritis. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03486457	A3 Falsche Vergleichstherapie

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib ergab keine relevanten Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs. Deshalb wurde auf die Suche nach RCT mit der zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

	Quelle	**Ausschlussgrund**
(1)	Boy, M. G.; Wang, C.; Wilkinson, B. E.; Chow, V. F.; Clucas, A. T.; Krueger, J. G.; Gaweco, A. S.; Zwillich, S. H.; Changelian, P. S.Chan, G.. 2009. Double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the pharmacologic effect of CP-690,550 in patients with psoriasis. Journal of Investigative Dermatology, 129(9): 2299-302	A1 Falsche Patientenpopulation
(2)	Burmester, G. R.; Gerald, O. F.; Winthrop, K.; Azevedo, V. F.; Rigby, W. F. C.; Kanik, K. S.; Wang, C.; Biswas, P.; Jones, T.; Menon, S.; Palmetto, N.Rojo, R.. 2017. Integrated safety summary of tofacitinib in psoriatic arthritis clinical studies. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A1 Falsche Patientenpopulation
(3)	Cappelleri, J. C.; Bushmakin, A. G.; Harness, J.Mamolo, C.. 2013. Psychometric validation of the physician global assessment scale for assessing severity of psoriasis disease activity. Quality of Life Research, 22(9): 2489-99	A1 Falsche Patientenpopulation

(4)	Gladman, D. D.; Charles-Schoeman, C.; McInnes, I. B.; Veale, D. J.; Thiers, B.; Graham, D.; Wang, C.; Jones, T.; Wolk, R.DeMasi, R.. 2017. Changes in lipid levels and incidence of cardiovascular events following tofacitinib treatment in patients with psoriatic arthritis: An integrated analysis across phase 3 and long-term extension studies. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A1 Falsche Patientenpopulation
(5)	Kivitz, A. J.; FitzGerald, O.; Nash, P.; Pang, S.; Azevedo, V. F.; Kudlacz, E.; Wang, C.; Graham, D.Takiya, L.. 2017. Efficacy of tofacitinib by background methotrexate dose in patients with psoriatic arthritis: A post hoc analysis of pooled data from 2 phase 3 trials. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A1 Falsche Patientenpopulation
(6)	Mease, P. J.; Hall, S.; Gerald, O. F.; Van Der Heijde, D.; Merola, J. F.; Avila-Zapata, F.; Cieslak, D.; Graham, D.; Wang, C.; Menon, S.; Hendrikx, T.Kanik, K.. 2016. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, or adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to conventional synthetic DMARDS: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Arthritis and Rheumatology, 68: 3975-3978	A7 Falscher Publikationstyp
(7)	Nash, P.; Coates, L. C.; Fleischmann, R.; Papp, K.; Gomez-Reino, J. J.; Kanik, K. S.; Wang, C.; Wu, J.; Hendrikx, T.Ports, W. C.. 2017. Integrated efficacy analysis of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A1 Falsche Patientenpopulation
(8)	Ogdie, A.; De Vlam, K.; McInnes, I. B.; Mease, P. J.; Baer, P.; Lukic, T.; Kwok, K.; Wang, C.; Hsu, M. A.Maniccia, A.. 2017. Effect of tofacitinib on reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A1 Falsche Patientenpopulation
(9)	Winthrop, K. L.; Lebwohl, M.; Cohen, A. D.; Weinberg, J. M.; Tyring, S. K.; Rottinghaus, S. T.; Gupta, P.; Ito, K.; Tan, H.; Kaur, M.; Egeberg, A.; Mallbris, L.Valdez, H.. 2017. Herpes zoster in psoriasis patients treated with tofacitinib. Journal of the American Academy of Dermatology, 77(2): 302-309	A1 Falsche Patientenpopulation

(10)	Helliwell, P. S.; Coates, L. C.; Gerald, O. F.; Nash, P.; Soriano, E. R.; Husni, M. E.; Hsu, M. A.; Kanik, K. S.; Hendrikx, T.; Wu, J.Kudlacz, E.. 2017. Tofacitinib improves composite endpoint measures of disease in patients with psoriatic arthritis. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A7 Falscher Publikationstyp
(11)	Strand, V.; De Vlam, K.; Covarrubias-Cobos, J. A.; Mease, P. J.; Gladman, D. D.; Hendrikx, T.; Kudlacz, E.; Graham, D.; Wu, J.; Cappelleri, J. C.Hsu, M. A.. 2017. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis: Results from 2 phase 3 studies. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A7 Falscher Publikationstyp
(12)	Van Der Heijde, D.; Gladman, D. D.; Gerald, O. F.; Kavanaugh, A.; Graham, D.; Wang, C.Fallon, L.. 2017. Tofacitinib treatment in patients with psoriatic arthritis and rates of radiologic progression according to baseline crp levels: Results from a phase 3 clinical study. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP, 69(Supplement 10)	A7 Falscher Publikationstyp
(13)	Asahina, A.; Etoh, T.; Igarashi, A.; Shinichi Imafuku; S.; Saeki,H.; Shibasaki,Y.; Tomochika,Y.; Toyoizumi,S.; Nagaoka, M.; Ohtsuki, M.;. 2016. Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, phase 3 study. Journal of dermatology, 43(8): 869-880	A5 Falscher Studientyp
(14)	Clinicaltrials.gov. 2018. Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Chinese Subjects With Active Psoriatic Arthritis. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03486457	A6 Falsche Studiendauer
(15)	Mease, P.; Hall, S.; FitzGerald, O.; Van Der Heijde, D.; Merola, J. F.; Avila-Zapata, F.; Cieslak, D.; Graham, D.; Wang, C.; Menon, S.; Hendrikx, T.Kanik, K. S.. 2017. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. New England Journal of Medicine, 377(16): 1537-1550	A1 Falsche Patientenpopulation (für Teilpopulation b)
(16)	Wang, T. S.Tsai, T. F.. 2017. Tofacitinib in psoriatic arthritis. Immunotherapy, 9(14): 1153-1163	A6 Falsche Studiendauer

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01519089	A Long Term Study To Evaluate The Safety, Tolerability And Efficacy Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Plaque Psoriasis And/Or Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519089	A3 Falsche Vergleichstherapie
(2)	NCT01882439	Tofacitinib In Psoriatic Arthritis Subjects With Inadequate Response to TNF Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882439	A6 Falsche Studiendauer
(3)	NCT01976364	Open-Label Extension Study Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976364	A5 Falscher Studientyp
(4)	NCT03486457	Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Chinese Subjects With Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486457	A6 Falsche Studiendauer
EU-CTR			
(5)	2011-002169-39	A LONG-TERM, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF TOFACITINIB (CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010),(P/162/2011) and (P/0064/2012).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002169-39	A3 Falsche Vergleichstherapie
(6)	2013-001368-46	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-	A6 Falsche Studiendauer

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
		690,550) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONS.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001368-46	
ICTRP			
(7)	EUCTR2017-003900-28-NL	A Stratification trial to determine key immunological factors predicting Tofacitinib efficacy and drug free remission in Psoriatic Arthritis (PsA). TOFA-PREDICT. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003900-28-NL	A4 Keine Ergebnisse verfügbar
(8)	NCT01882439	Tofacitinib In Psoriatic Arthritis Subjects With Inadequate Response to TNF Inhibitors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01882439	A6 Falsche Studiendauer
(9)	NCT01976364	Open-Label Extension Study Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01976364	A3 Falsche Vergleichstherapie
(10)	NCT03486457	Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Chinese Subjects With Active Psoriatic Arthritis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03486457	A6 Falsche Studiendauer
PharmNet.Bund			
(11)	2011-002169-39	A LONG-TERM, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF TOFACITINIB(CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(12)	2013-001368-46	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONSE TO AT LEAST ONE TNF INHIBITOR.Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010),(P/162/2011) and (P/0064/2012).. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum:	A6 Falsche Studiendauer

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
		04.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT zum zu bewertenden Arzneimittel Tofacitinib ergab keine relevanten Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs. Deshalb wurde auf die Suche nach RCT mit der zVT für die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01519089	A Long Term Study To Evaluate The Safety, Tolerability And Efficacy Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Plaque Psoriasis And/Or Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519089	A5 Falscher Studientyp
(2)	NCT01882439	Tofacitinib In Psoriatic Arthritis Subjects With Inadequate Response to TNF Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882439	A6 Falsche Studiendauer
(3)	NCT01976364	Open-Label Extension Study Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976364	A5 Falscher Studientyp
(4)	NCT03486457	Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Chinese Subjects With Active Psoriatic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486457	A6 Falsche Studiendauer
(5)	NCT01877668	Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis: Comparator Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877668	A1 Falsche Patientenpopulation (für Teilpopulation b)
EU-CTR			
(6)	2011-002169-39	A LONG-TERM, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF TOFACITINIB (CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010),(P/162/2011) and (P/0064/2012).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A5 Falscher Studientyp

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
		search/search?query=eudract_number:2011-002169-39	
(7)	2013-001368-46	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONS.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001368-46	A6 Falsche Studiendauer
(8)	2011-003668-55	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) OR ADALIMUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. Paedi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003668-55	A1 Falsche Patientenpopulation (für Teilpopulation b)
ICTRP			
(9)	EUCTR2017-003900-28-NL	A Stratification trial to determine key immunological factors predicting Tofacitinib efficacy and drug free remission in Psoriatic Arthritis (PsA). TOFA-PREDICT. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003900-28-NL	A4 Keine Ergebnisse verfügbar
(10)	NCT01882439	Tofacitinib In Psoriatic Arthritis Subjects With Inadequate Response to TNF Inhibitors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01882439	A6 Falsche Studiendauer
(11)	NCT01976364	Open-Label Extension Study Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01976364	A5 Falscher Studientyp
(12)	NCT03486457	Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Chinese Subjects With Active Psoriatic Arthritis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03486457	A6 Falsche Studiendauer

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-3)
(13)	NCT01877668	Efficacy And Safety Of Tofacitinib In Psoriatic Arthritis: Comparator Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01877668	A1 Falsche Patientenpopulation (für Teilpopulation b)
PharmNet.Bund			
(14)	2011-002169-39	A LONG-TERM, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF TOFACITINIB(CP-690,550) FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(15)	2013-001368-46	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550) IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONSE TO AT LEAST ONE TNF INHIBITOR.Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010),(P/162/2011) and (P/0064/2012).. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Falsche Studiendauer
(16)	2011-003668-55	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDYOF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF TOFACITINIB (CP-690,550)OR ADALIMUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS.Paediatric investigation plan numbers - (P/144/2010),(P/162/2011) and(P/0064/2012).. PharmNet.Bund. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation (für Teilpopulation b)

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OPAL BROADEN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Ziele: 1. Vergleich der Wirksamkeit von Tofacitinib zu Dosen von 5 mg und 10 mg vs. Placebo für die Behandlung von rheumatologischen Krankheitszeichen und Symptomen der PsA (Psoriasis-Arthritis), bei Patienten mit aktiver PsA, die auf ein csDMARD nur unzureichend angesprochen haben 2. Vergleich der körperlichen Funktionsfähigkeit von zwei Dosen (5 mg BID [zweimal täglich] und 10 mg BID) von Tofacitinib vs. Placebo bei Patienten mit aktiver PsA, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie hatten 3. Vergleich der Verträglichkeit von zwei Dosen (5 mg BID und 10 mg BID) von Tofacitinib vs. Placebo bei Patienten mit aktiver PsA, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie hatten Sekundäre Ziele: 1. Schätzung der mittleren Veränderung des modified Total Sharp Score (ΔmTSS) zwischen Tofacitinib und Adalimumab zu Monat 12 2. Schätzung des Unterschieds der Fortschrittsrate (definiert als ΔmTSS >0,5) zwischen Tofacitinib und Adalimumab zu Monat 12 3. Vergleich der Wirksamkeit von Tofacitinib zu Dosen von 5 mg BID und 10 mg BID vs. Placebo bezogen auf alle health outcomes Parameter, geeignet für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		das jeweilige Outcome 4. Vergleich der Wirksamkeit von Tofacitinib zu Dosen von 5 mg BID und 10 mg BID vs. Placebo bezogen auf die Behandlung dermatologischer Krankheitszeichen und Symptome von PsA bei Patienten mit aktiver PsA 5. Vergleich der Wirksamkeit von Adalimumab (40 mg subkutan Q2W [einmal alle zwei Wochen]) vs. Placebo bezogen auf die Behandlung rheumatologischer und dermatologischer Krankheitszeichen und Symptome von PsA bei Patienten mit aktiver PsA 6. Vergleich der körperlichen Funktionsfähigkeit von Patienten mit aktiver PsA von Adalimumab (40 mg subkutan Q2W) vs. Placebo 7. Schätzung von ACR20 (American College of Rheumatology Response Criteria≥20%), ACR50, ACR70 und ΔHAQ-DI 8. Vergleich der Wirksamkeit von Adalimumab (40 mg subkutan Q2W) vs. Placebo bezogen auf alle health outcomes Parameter, geeignet für das jeweilige Outcome 9. Schätzung der Wirksamkeit von Tofacitinib zu Dosen von 5 mg BID und 10 mg BID vs. Adalimumab (40 mg subkutan Q2W) bezogen auf Krankheitszeichen und Symptome und die körperliche Funktionsfähigkeit 10. Vergleich der Verträglichkeit von zwei Dosen (5 mg BID und 10 mg BID) Tofacitinib vs Adalimumab (40 mg subkutan Q2W) für Patienten mit aktiver PsA
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, double-dummy, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis: 2:2:2:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen des Studienprotokolls: <u>Amendment 1 (14. Mai 2013):</u> • Zusätzliche länderspezifische Voraussetzung für Patienten in Taiwan (Einschlusskriterium: Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		>20 Jahre)
		• Aktualisierung einer Fußnote des schedule of activities aufgrund der Rückmeldung von Zulassungsbehörden (Sammlung von Gewebeproben ist nicht zwingend notwendig)
		• Ausschlusskriterium 6d: Änderung der absoluten Lymphozytenzahl von <0,5*109/L (<500 mm³) auf <1,0*109/L (<1000 mm³)
		
		<u>Amendment 2 (13. Dezember 2013):</u>
		• Einschlusskriterium 1: Klarstellung des PsA-Kriteriums; Patient hat Krankheitszeichen und Symptome die mit der Diagnose von PsA für mindestens 6 Monate übereinstimmen
		• Einschlusskriterium 6: standardisierte wash-out-Periode von sechs Monaten für Biologika, aufgrund der Aufforderung einer Zulassungsbehörde (Canada Health Ministry)
		• Ausschusskriterium 15: Hinzufügen von lokalisierten Infektionen, aufgrund der Aufforderung einer Zulassungsbehörde (German BfArM)
		• Ausschlusskriterium 26: Hinzufügen des neuen Ausschlusskriteriums 26 für Patienten mit dem Risiko einer gastrointestinalen Perforation, aufgrund der Aktualisierung der Investigator's Brochure
		• Klarstellung zu Verhütungsmethoden:
		  ○ Klarstellung der Verwendung von sexueller Abstinenz als Verhütungsmethode nur dann, wenn sie konsistent ist mit bevorzugtem und üblichem Lebensstil des Patienten, aufgrund der Aufforderung einer Zulassungsbehörde (UK Ethics Committee)
		  ○ Zusätzliche Empfängnisverhütungsempfehlung für Adalimumab: Die Patienten wurden angewiesen, eine wirksame Verhütungsmethode für ≥5 Monate nach Erhalt der letzten Dosis oder entsprechend lokalem Label zu verwenden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 3 (9. Januar 2015): Zusätzliche länderspezifische Anforderung zur Verhütung für sexuell aktive und gebärfähige Frauen, in Kanada (Verwendung von zwei Verhütungsmethoden, eine hoch effektive Methode und eine zusätzliche effektive Verhütungsmethode)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Allgemeine: 1. Persönlich unterschriebene Einwilligungserklärung, welche bestätigt, dass der Patient über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde 2. Patienten, die willens und fähig waren den vorgesehenen Untersuchungen, dem Behandlungsplan, den Labortests und anderen Studienprozeduren zu entsprechen 3. Symptome für PsA für mindestens 6 Monate und Erfüllen des CASPAR-Kriteriums (ClASsification Criteria for Psoriatic ARthritis) beim Screening und Nachweis aktiver Arthritis basierend auf der Anzahl schmerzempfindlicher und geschwollener Gelenke 4. Fortlaufende Behandlung mit einer konstanten Dosis von einem csDMARD Tofacitinib spezifische PsA Population: 1. Inadäquates Ansprechen auf mindestens ein csDMARD aufgrund von mangelnder Effektivität oder Unverträglichkeit und zuvor keine Behandlung mit TNF-α-i 2. Patienten die nicht kontraindiziert für die Behandlung mit Adalimumab waren, entsprechend lokalem Label. Patienten, die der Klassifizierung der New York Heart Association des Stadiums III oder IV nicht entsprachen, waren geeignet. Weitere Einschlusskriterien: 1. Alter >18 Jahre(in Taiwan: >20 Jahre) 2. Kein Nachweis aktiver oder latenter oder inadäquat behandelter Infektion mit Mycobacterium Tubercolosis 3. Beendigung unerlaubter Begleitmedikation für die benötigte Zeit vor der ersten Studienmedikation und Einnahme der Begleitmedikation in Dosen und Häufigkeiten, die vom

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokoll erlaubt waren. 4. Patienten, die bereits orale Kortikosteroide nahmen, durften in der Studie teilnehmen wenn: • Orale Kortikosteroide: Patienten, die bereits orale Kortikosteroide erhielten, mussten auf einer stabilen Dosis von ≤10 mg/Tag von Prednison oder einem Äquivalent für 4 Wochen vor Erhalt der ersten Studienmedikation sein • Injizierte Kortikosteroide: Beendigung mindestens vier Wochen vor Erhalt der ersten Studienmedikation 5. Patienten, die bereits nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAID) oder COX-2 Inhibitoren nahmen durften in der Studie teilnehmen, vorausgesetzt die Dosis war mindestens eine Woche vor Erhalt der ersten Studienmedikation stabil 6. Patienten, welche die Behandlung der aktiven PsA vor Studienbeginn einstellten, durften an der Studie teilnehmen <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Gegenwärtige Nicht-Plaque-Psoriasis-Form der Psoriasis (Nagelpsoriasis war erlaubt) 2. Patient ist Mitglied des Prüfarztteams oder seiner unmittelbaren Familie; Pfizer Mitarbeiter, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind 3. Patienten mit Teilnahme an klinischen Studien anderer Substanzen innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn oder während der Studie. Patienten mit Teilnahme an Beobachtungsstudien. 4. Schwangere Frauen, stillende Frauen, gebärfähige Frauen, die keine hocheffektiven Verhütungsmittel benutzen. Gebärfähige Frauen mussten einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen, bevor sie in die Studie aufgenommen wurden. 5. Gegenwärtige oder vorangegangene schwere, progressive oder unkontrollierte, renale, hepatische, hämatologische, gastrointestinale, metabolische, endokrine, pulmonale, kardiovaskuläre oder neurologische

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankung. 6. Hämatologische Untersuchung innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments: • Hämoglobin <10 g/dL • Anzahl weißer Blutkörperchen <3,0*10^9/L • Absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten ANC<1,5*10^9/L • Absolute Lymphozytenzahl <1,0*10^9/L • Thrombozytenzahl <100*109/L 7. Geschätzte Creatine Clearence <40 mL/min basierend auf Cockcroft-Gault 8. Total Bilirubin, AST oder ALT >1,5xULN (upper limit of normal) beim Screening 9. Bekannte Immunschwäche oder ein Verwandter ersten Grades mit einer erblich bedingten Immunschwäche 10. Vorangegangene autoimmune rheumatische Erkrankung (z. B. systemischer Lupus erythematodes) außer PsA oder bekannte Diagnose einer Fibromyalgie, ohne Zustimmung des Sponsors. Vorgeschichte oder gegenwärtige rheumatische entzündliche Krankheit (z. B. Gicht) außer PsA ohne Zustimmung des Sponsors 11. Functional Class IV definiert durch die ACR Klassifikation 12. Vorangegangene Infektion einer Gelenkprothese 13. Vorangegangene Erkrankung des Lymphsystems (z. B. Leukämie) 14. Vorgeschichte rezidivierender (mehr als 1 Episode) Herpes Zoster oder disseminierter (eine einzige Episode) Herpes Zoster oder disseminierter (eine einzige Episode) Herpes simplex 15. Vorangegangene aktive Infektion • Infektion mit nachfolgender Hospitalisierung, parenteraler antimikrobieller Therapie oder von anderweitiger klinischer Relevanz innerhalb von sechs Monaten vor Erhalt der ersten Studienmedikation • Infektion mit nötiger antimikrobieller Therapie innerhalb von zwei Wochen vor Erhalt der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ersten Studienmedikation 16. Vorangegangene Behandlung mit Wirkstoffen, die nicht-B Zell-spezifisch Lymphozyten verringert (z. B. Alemtuzumab, Efalizumab, alkylierende Wirkstoffe (z. B. Cyclophosphamid oder Chlorambucil) oder totale Lymphgewebebestrahlung). Patienten, welche Rituximab oder andere selektive B-Lymphozyten verringernde Therapien erhielten, durften an der Studie teilnehmen, falls die Therapie mehr als ein Jahr zurückliegt und die Patienten normale Differenzierungscluster (CD) 19/20+ Zählungen durch fluoreszenzaktivierte Zellsortierung (FACS) aufweisen 17. Impfung mit einem Lebendimpfstoff sechs Wochen vor Erhalt der ersten Studienmedikation oder eine notwendige Impfung mit einem Lebendimpfstoff während der Behandlung oder 6 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation 18. Patienten, bei denen die orale Absorbierung der Medikation beeinflusst ist (z. B. nach Gastrektomie, klinisch signifikante diabetische Gastroenteropathie, Magenbypass). Prozeduren wie das Magenband, die den Magen in zwei separate Kammern unterteilen, führten nicht zum Ausschluss 19. Vorangegangener Alkohol- oder Drogenmissbrauch, ausgenommen eine Abstinenz von mehr als sechs Monaten vor Erhalt der ersten Studienmedikation 20. 12-Punkte EKG zur Screening-Visite, das klinische relevante Abweichungen zeigt, welche Einfluss auf die Verträglichkeit des Patienten oder auf die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse haben könnte 21. Malignität oder Vorgeschichte einer Malignität, abgesehen von adäquat behandeltem oder entferntem nicht-metastasierendem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Cervix-Karzinom 22. Bedeutsame Verletzung oder Operation innerhalb von einem Monat vor Erhalt der ersten Studienmedikation 23. Patienten mit nicht-erlaubter Begleitmedikation 24. Patienten mit bekannter HIV-Infektion, aktiver Hepatitis-B oder Hepatitis-C

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Infektion 25. Vorhandensein von Hauteigenschaften (z. B. Ekzeme) zum Zeitpunkt des Screenings oder zur Baseline-Untersuchung, welche die Evaluation von Psoriasis beeinflussen würden 26. Patienten mit erhöhtem Risiko einer gastrointestinalen Perforation, beurteilt durch den Prüfarzt 27. Sonstiger bedeutender schwerer oder chronischer medizinischer oder psychiatrischer Zustand oder Laborabweichungen, die gegen die Studienteilnahme sprechen, beurteilt durch den Prüfarzt 28. Vorangegangene Teilnahme in einer Studie mit Tofacitinib 29. Patienten die unkooperativ waren oder unfähig die Studienprozedur zu erfüllen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 94 Studienzentren in Australien, Belgien, Bulgarien, Kanada, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Mexiko, Polen, Russland, Slowakei, Spanien, Taiwan, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Doppelblinde placebokontrollierte Induktionsphase:</u> • Sequenz A: Tofacitinib 5 mg+(Placebo) BID+Placebo subkutan Q2W • Sequenz B: Tofacitinib 10 mg BID+Placebo subkutan Q2W • Sequenz C: Placebo BID+Adalimumab 40 mg subkutan Q2W • Sequenz D: Placebo BID+Placebo subkutan Q2W • Sequenz E: • Placebo BID+Placebo subkutan Q2W <u>Doppelblinde aktive Verlängerungsphase:</u> • Sequenz A: Tofacitinib 5 mg BID+ (Placebo)+Placebo subkutan Q2W • Sequenz B: Tofacitinib 10 mg BID+Placebo subkutan Q2W • Sequenz C:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo BID+Adalimumab 40 mg subkutan Q2W • Sequenz D: Tofacitinib 5 mg BID+(Placebo) +Placebo subkutan Q2W • Sequenz E: • Tofacitinib 10 mg BID+Placebo subkutan Q2W
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Ziele: 1. Vergleich der Wirksamkeit von Tofacitinib zu Dosen von 5 mg und 10 mg vs. Placebo für die Behandlung von rheumatologischen Krankheitszeichen und Symptomen der PsA (Psoriasis-Arthritis), bei Patienten mit aktiver PsA, die auf ein csDMARD nur unzureichend angesprochen haben 2. Vergleich der körperlichen Funktionsfähigkeit von zwei Dosen (5 mg BID und 10 mg BID) von Tofacitinib vs. Placebo bei Patienten mit aktiver PsA, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie hatten 3. Vergleich der Verträglichkeit und Verträglichkeit von zwei Dosen (5 mg BID und 10 mg BID) von Tofacitinib vs. Placebo bei Patienten mit aktiver PsA, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie hatten Sekundäre Ziele: 1. Schätzung der mittleren Veränderung des modified Total Sharp Score (ΔmTSS) zwischen Tofacitinib und Adalimumab zu Monat 12 2. Schätzung des Unterschieds der Fortschrittsrate (definiert als ΔmTSS >0,5) zwischen Tofacitinib und Adalimumab zu Monat 12 3. Vergleich der Wirksamkeit von Tofacitinib zu Dosen von 5 mg BID und 10 mg BID vs. Placebo bezogen auf alle health outcomes Parameter, geeignet für das jeweilige Outcome 4. Vergleich der Wirksamkeit von Tofacitinib zu Dosen von 5 mg BID und 10 mg BID vs. Placebo bezogen auf die Behandlung dermatologischer Krankheitszeichen und Symptome von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		PsA bei Patienten mit aktiver PsA 5. Vergleich der Wirksamkeit von Adalimumab (40 mg subkutan Q2W) vs. Placebo bezogen auf die Behandlung rheumatologischer und dermatologischer Krankheitszeichen und Symptome von PsA bei Patienten mit aktiver PsA 6. Vergleich der körperlichen Funktionsfähigkeit von Patienten mit aktiver PsA von Adalimumab (40 mg subkutan Q2W) vs. Placebo 7. Schätzung von ACR20 (American College of Rheumatology Response Criteria≥20%), ACR50, ACR70 und ΔHAQ-DI 8. Vergleich der Wirksamkeit von Adalimumab (40 mg subkutan Q2W) vs. Placebo bezogen auf alle health outcomes Parameter, geeignet für das jeweilige Outcome 9. Schätzung der Wirksamkeit von Tofacitinib zu Dosen von 5 mg BID und 10 mg BID vs. Adalimumab (40 mg subkutan Q2W) bezogen auf Krankheitszeichen und Symptome und die körperliche Funktionsfähigkeit 10. Vergleich der Verträglichkeit von zwei Dosen (5 mg BID und 10 mg BID) Tofacitinib vs Adalimumab (40 mg subkutan Q2W) für Patienten mit aktiver PsA Andere Zielkriterien: Charakterisierung der Pharmakokinetik von Tofacitinib bei Patienten mit aktiver PsA
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen des SAP: <u>Version 2.0 (15. Juni 2015):</u> • Der Verweis auf eine Zwischenanalyse wurde entfernt • TNF-α-i durch DMARD ersetzt • Zusätzliche Typ I-Fehlerkontrolle für die ACR-Endpunkte (z. B. ACR50 und ACR70) • Zusätzliche Angaben zu Sensitivitätsanalysen • Aufnahme des Endpunkts EQ-5D • Änderung der Imputationsmethoden • Hinzufügen neuer Subgruppenanalysen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Vorbehandlung mit DMARD) • Klarstellung der Verträglichkeitsanalysen Version 3.0 (17. Dezember 2015): • Klarstellung der sekundären Endpunkte • Hinzufügen der endpunktspezifischen Analyse-Sets • Klarstellung des per protocol analysis-set • Klarstellung der Analysemethoden Version 3.1 (01 Februar 2016): • Klarstellung der Begleitmedikation • Aufnahme des Endpunkts PhysGA-PsA • Klarstellung zum Umgang mit fehlenden Daten
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl für alle primären Zielkriterien basierte auf Patienten, die im Verhältnis 2:2:2:1:1 randomisiert wurden, wobei die zwei Placebo-Gruppen kombiniert wurden, was effektiv in einem Verhältnis von 1:1:1:1 resultiert. Alle Hypothesen wurden zu einem α-Level von 2,5% (5% zweiseitig) unter Verwendung einer step-down Prozedur getestet. Die Power für jeden der beiden Endpunkte wird im Folgenden beschrieben, der Einfachheit halber wurde die Einschränkung durch die step-down Prozedur nicht berücksichtigt. Für die Berechnung der Teststatistik des ACR20 wurde die Normalverteilungs-Approximation der Binomialverteilung verwendet. Die Stichprobengröße war ausreichend und die zu erwartenden Wahrscheinlichkeiten der ACR20-Responder groß genug, so dass die Normal-Approximation zu plausiblen Ergebnisse führt. Ausgehend von einer Placebo-Ansprechrate von 15% würde eine Fallzahl von 100 pro Arm zu einer 92% Power für den Unterschied zwischen Tofacitinib und Placebo von mindestens 20% führen. Für die Analyse von ΔHAQ-DI würde die Fallzahl von 100 pro Arm in einer 94% Power für Unterschiede von 0,3 oder größer zwischen Tofacitinib und Placebo führen, unter der Annahme, dass die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Standardabweichung 0,6 ist. Für die Schätzung der Unterschiede zwischen zwei Behandlungen bezogen auf die Fortschrittsrate, würde eine Fallzahl von 100 pro Arm in einem 95%-KI resultieren, mit einer halben Weite von ungefähr 8,5% ausgehend davon, dass die wahre Fortschrittsrate in den beiden Behandlungen jeweils 10% war.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Automated web/telephone randomization system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:2:2:1:1 und es wurde keine Stratifizierung vorgenommen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Eine zentralisierte computer-generierte Randomisierung wird verwendet um die Patienten den jeweiligen Behandlungsgruppen zuzuweisen. Den Patienten wird eine Identifikationsnummer zugewiesen, welche für die Dauer der Studie zurückgehalten wird.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IVRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung der double-dummy-Techni,k um die Verblindung zu gewährleisten, es wurde in jeder Gruppe zusätzlich zur aktiven Behandlung ein Placebo verabreicht (abhängig von der aktiven Behandlung entweder BID oder subkutan Q2W)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Generell wird für binäre Endpunkte die Anzahl und Prozentzahl der Patienten berichtet, für kontinuierliche Endpunkte die statistischen Kenngrößen: Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Median, 25%-Quantil, 75%-Quantil.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		FAS: Diese Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Die Analyse erfolgte entsprechend der randomisierten Gruppe.. Das FAS wurde für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. Per protocoll analysis set (PPS): Alle Patienten des FAS ohne schwere wirksamkeitsbezogenen Protokollverletzungen. Das PPS wurde für Sensitivitätsanalysen verwendet. Endpunktspezifische Analysen-Sets: Für bestimmte Endpunkte wurden Patienten aus dem FAS ausgeschlossen, falls festgelegte Kriterien nicht erfüllt wurden (z. B. PASI: Einschluss erfolgte für Patienten mit BSA ≥3% und Baseline-Wert PASI >0; Rationale: Laut Studienprotokoll wurde der PASI nicht bewertet, falls BSA <3% und ein PASI=0 bedeutet keine vorhandene Psoriasis gemessen mit dem PASI). Safety-analysis-set: Alle die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Tofacitinib, Adalimumab oder Placebo) erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Für Analysen zu Monat 3 wurden folgende Behandlungsvergleiche durchgeführt: • Tofacitinib 5 mg BID vs. Placebo • Tofacitinib 10 mg BID vs. Placebo • Adalimumab vs. Placebo • Tofacitinib 5 mg BID vs. Tofacitinib 10 mg BID • Tofacitinib 5 mg BID vs. Adalimumab; • Tofacitinib 10 mg BID vs. Adalimumab. Für Analysen zu Monat 12 wurden folgende Behandlungsvergleiche durchgeführt: • Tofacitinib 5 mg BID vs. Tofacitinib 10 mg BID • Tofacitinib 5 mg BID vs. Adalimumab; • Tofacitinib 10 mg BID vs. Adalimumab. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Monat 3 durchgeführt (Tofacitinib 5 mg BID vs. Placebo und Tofacitinib 10 mg BID vs. Placebo). <u>Primäre Zielkriterien:</u> Für den Test auf Überlegenheit der ACR20-Ansprechraten wurde jeweils für den Vergleich zwischen Tofacitinib und Placebo die Normal-Approximation der Binomialverteilung verwendet. Fehlende Werte wurden als Non-Responder gewertet. Sensitivitätsanalysen mittels: • PPS • FAS mit Ausschluss eines Patienten aufgrund beschädigter Quelldaten zu Monat 2 Für die mittlere Änderung gegenüber Baseline des HAQ-DI wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messwerte verwendet. Sensitivitätsanalysen mittels: • PPS • FAS mit Ausschluss eines Patienten aufgrund beschädigter Quelldaten zu Monat 2 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Sekundäre binäre Endpunkte wurden analog wie die primären binären Endpunkte analysiert. Kontinuierliche sekundäre Endpunkte wurden auf die gleiche Weise wie HAQ-DI analysiert. <u>Verträglichkeitsanalyse:</u> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse <u>Weitere Endpunkte:</u> • Vitalparameter • Laborparameter • Pharmakogenetische Parameter
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Alle Subgruppenanalysen für die primären Zielkriterien ACR20 und ΔHAQ-DI zu Monat 3 wurden einzeln für jede Dosis Tofacitinib vs. Placebo und den Vergleich zwischen Tofacitinib 10mg BID und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tofacitinib 5 mg BID durchgeführt. Folgende Subgruppenanalysen wurden durchgeführt: • Region (USA und Kanada, Australien und Westeuropa, Russland und Osteuropa und Rest der Welt) • Geschlecht (weiblich, männlich) • Rasse (weiß, andere) • Gewicht zu Baseline (<60 kg, ≥60-<100 kg, ≥100 kg) • Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) • Zeit seit der ersten PsA-Diagnose (<2 Jahre, ≥2 Jahre) • CRP (≤2,87 mg/L, >2,87 mg/L) • Anzahl vorheriger csDMARD mit unzureichendem Ansprechen (1, 2, 3) • Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden (ja, nein) • PASDAS (>3,2-5,4, ≥5,4)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flussdiagramm zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Sequenz A:</u> a) 107 b) 96 c) 107 <u>Sequenz B:</u> a) 104 b) 96 c) 104 <u>Sequenz C:</u> a) 106 b) 94 c) 106 <u>Sequenz D:</u> a) 52 b) 44 c) 52 <u>Sequenz E:</u> a) 53 b) 43 c) 53
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung	Siehe Flow Chart

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 20. Januar 2014 Letzte Untersuchung eines Patienten: 18. Dezember 2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ACR: American College of Rheumatology response criteria; ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute neutrophile count; AST: Aspartataminotransferase; BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; BID:Zweimal täglich; BSA: Body surface area; CASPAR: Classification criteria for psoriatic arthritis; csDMARD: Konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Krankheitsmodifizierende Antirheumatika; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D: EuroQoL5-Dimensionen; FACS: Fluoreszenzaktivierte Zellsortierung; FAS: Full-analysis-set; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IVRS: Interactive voice response system; mTSS: Modified total sharp-score; NSAID: Nichtsteroidaler antiinflammatorischer Wirkstoff; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PASI: Psoriasis area and severity index; PPS: Per protocol analysis set; PsA: Psoriasis-Arthritis; Q2W: Alle zwei Wochen; SAP: Statistischer Analyseplan; TNF-α-i: Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor; ULN: Upper limit of normal

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

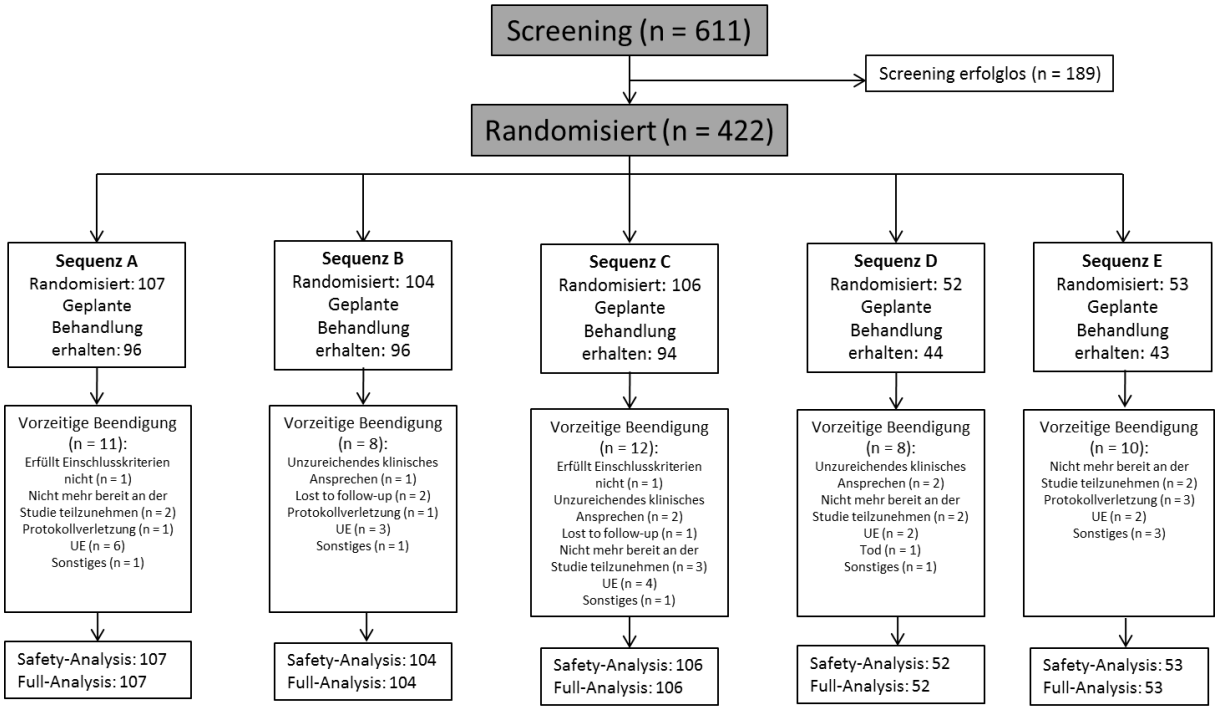

Abbildung 3: Flussdiagramm für die Studie OPAL BROADEN

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OPAL BROADEN

Studie: OPAL BROADEN_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol (17)	CTP
Statistical Analysis Plan (121)	SAP
Clinical Study Report A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 2 Doses of Tofacitinib (CP-690,550) or Adalimumab in Subjects With Active Psoriatic Arthritis (110)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral, jedem Patienten wurde nach der Screening-Visite eine Randomisierungsnummer mit der dem Randomisierungsplan entsprechenden Behandlung zugeteilt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch den Einsatz eines zentralen, unabhängigen IVRS gewährleistet. Die Studie wurde doppelblind unter der Verwendung der double-dummy-Technik durchgeführt. Weder der behandelnde Arzt noch der Patient oder der Sponsor hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgen den Vorgaben eines vorab erstellten statistischen Analyseplans, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial der Studie beeinflussen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: alle im Dossier dargestellten Endpunkte zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das doppelblinde Studiendesign ist die Voraussetzung erfüllt, dass der Endpunkterheber keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation hat. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet, die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial bezüglich dieser Endpunkte beeinflussen könnten.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Contents

Baseline demographics 4
Analysis of ACR70 Response Rates at Month 12 6
Analysis of Change from Baseline of DAS28-3 (CRP) at Month 12 14
Analysis of Response Rates of DAS28-3 (CRP) <=3.2 at Month 12 22
Analysis of Change from Baseline of C Reactive Protein (CRP) at Month 12 30
Analysis of Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) Response Rates at Month 12 31
Analysis of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) at Month 12 39
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) >=5 at Month 12 47
Analysis of Change from Baseline of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) at Month 12 55
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=3.3 at Month 12 63
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=15 at Month 12 71
Analysis of Change from Baseline of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) in PsA at Month 12 79
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <2 at Month 12 87
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <4 at Month 12 95
Analysis of Response Rates of Minimal disease activity (MDA) at Month 12 103
Analysis of Change from Baseline of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) at Month 12 111
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <2.4 at Month 12 119
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <3.2 at Month 12 127
Analysis of Change from Baseline of Tender/painful joint count (68) at Month 12 135
Analysis of Change from Baseline of Tender/painful joint count (28) at Month 12 144
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (66) at Month 12 145
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (28) at Month 12 154
Analysis of Change from Baseline of Evaluation of Dactylitis (0-60) at Month 12 162
Analysis of Change from Baseline of Leeds Enthesitis Index (LEI) (0-6) at Month 12 163
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement =100% (PASI100) at Month 12 164
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement >=75% (PASI75) at Month 12 172
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement =100% (NAPSI100) at Month 12 180
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement >=75% (NAPSI75) at Month 12 188
Analysis of Change from Baseline of Physician's Global Assessment of Psoriatic Arthritis (PGA-PsA / VAS 0-100) at Month 12 196
Analysis of Change from Baseline of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) at Month 12 197
Analysis of Change from Baseline of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) at Month 12 205
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.22 at Month 12 213
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.35 at Month 12 221
Analysis of Change from Baseline of Patient's Global Joint and Skin Assessment Psoriasis and Arthritis (PGJS-GAPAPA-VAS) at Month 12 229
Analysis of Change from Baseline of Patient's Global Joint and Skin Assessment Psoriasis (PGJS-GAPAP-VAS) at Month 12 238
Analysis of Change from Baseline of Patient's Global Joint and Skin Assessment Arthritis (PGJS-GAPAA-VAS) at Month 12 246

Analysis of Change from Baseline of Itch Severity Index (ISI VAS) at Month 12 254
Analysis of Response Rates of Itch Severity Index (ISI VAS) Improvement >=4 at Month 12 262
Analysis of Change from Baseline of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT – Fatigue Scale) at Month 12 270
Analysis of Response Rates of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT – Fatigue Scale) Improvement >=4 at Month 12 278
Analysis of Change from Baseline of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Physical Component Score at Month 12 286
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Physical Component Score Improvement >=5 at Month 12 287
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Mental Component Score Improvement >=5 at Month 12 295
Analysis of Change from Baseline of EQ-5D - Patient’s self-rated health (EQ-VAS) at Month 12 303
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT) 311
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT) 344
Summary of Treatment-Emergent Adverse Event leading to Discontinuation by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT) 354
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Severity and System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT) 364
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Severity and System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT) 369
Summary of Treatment-Emergent Adverse Event leading to Discontinuation by Severity and System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT) 370
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events 371
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events 376
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Severe Adverse Events 381
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation 386
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Infection and infestation 391
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Severe Infection and infestation 396
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Tuberculosis 401
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Herpes Zoster 406
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Malignancy excluding Non-Melanoma Skin Cancer 411
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Non-Melanoma Skin Cancer 416
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Liver Value increased 421
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Blood Creatinine increased 426
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Neutropenia 431
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Lymphopenia 436
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Anemia 441
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Cardiovascular events meeting the MACE criteria 446
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal Perforation 451
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Drug related hepatic disorders severe events only 456
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Gastrointestinal perforation 461
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell 466
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic erythropenia 471
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic leukopenia 476
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Malignancies 481

Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Malignant lymphomas 486
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Skin malignant tumours 491
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Skin tumours of unspecified malignancy 496
Analysis of Response Rates of Tender/painful joint count (68) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR) 501
Analysis of Response Rates of Tender/painful joint count (68) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsARC/PsAJAI) 502
Analysis of Response Rates of Tender/painful joint count (68) <=4 at Month 12 (Component of CPDAI) 503
Analysis of Response Rates of Swollen joint count (66) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR) 504
Analysis of Response Rates of Swollen joint count (66) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsARC/PsAJAI) 505
Analysis of Response Rates of Swollen joint count (66) <=4 at Month 12 (Component of CPDAI) 506
Analysis of Response Rates of Evaluation of Dactylitis (0-60) <=3 at Month 12 (Component of CPDAI) 507
Analysis of Response Rates of Leeds Enthesitis Index (LEI) (0-6) <=3 at Month 12 (Component of CPDAI) 508
Analysis of Response Rates of Leeds Enthesitis Index (LEI) (0-6) <=1 at Month 12 (Component of MDA) 509
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) <=10 at Month 12 (Component of CPDAI) 510
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) <=1 at Month 12 (Component of MDA) 511
Analysis of Response Rates of Body surface area (BSA 0-100) <=3% at Month 12 (Component of MDA) 512
Analysis of Response Rates of C Reactive Protein (CRP) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR) 513
Analysis of Response Rates of C Reactive Protein (CRP) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsAJAI) 514
Analysis of Response Rates of Physician's Global Assessment of Arthritis (PGA / VAS 0-100) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR) 515
Analysis of Response Rates of Physician's Global Assessment of Arthritis (PGA / VAS 0-100) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsAJAI) 516
Analysis of Response Rates of Physician's Global Assessment of Arthritis (PGA / VAS 0-100) Improvement >=20% at Month 12 (Component of PsARC) 517
Analysis of Response Rates of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR) 518
Analysis of Response Rates of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsAJAI) 519
Analysis of Response Rates of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) <=15 at Month 12 (Component of MDA) 520
Analysis of Response Rates of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR) 521
Analysis of Response Rates of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsAJAI) 522
Analysis of Response Rates of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) Improvement >=20% at Month 12 (Component of PsARC) 523
Analysis of Response Rates of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) <=20 at Month 12 (Component of MDA) 524
Analysis of Response Rates of Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) <=4 at Month 12 (Component of CPDAI) 525
Analysis of Response Rates of Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) <6 at Month 12 (Component of CPDAI) 526
Analysis of Response Rates of Dermatology Quality Life Index (DLQI) <=10 at Month 12 (Component of CPDAI) 527
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR) 528
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsAJAI) 529
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) <=0.5 at Month 12 (Component of MDA) 530
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) <0.5 at Month 12 (Component of CPDAI) 531

Table 14.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091
Baseline demographics
Randomized Set

Version: Final

		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age (Years)	n (missing)	107 (0)	106 (0)
	Mean (SD)	49.4 (12.63)	47.4 (11.31)
	Median	52.0	47.0
	Q1, Q3	40.0, 59.0	38.0, 55.0
	Min, Max	20, 72	23, 81
Age (Cutpoint 65 years), n (%)	n (missing)	107 (0)	106 (0)
	<65 years	95 (88.8)	99 (93.4)
	>=65 years	12 (11.2)	7 (6.6)
Age (Cutpoint 60 years), n (%)	n (missing)	107 (0)	106 (0)
	<60 years	82 (76.6)	91 (85.8)
	>=60 years	25 (23.4)	15 (14.2)
Gender, n(%)	n (missing)	107 (0)	106 (0)
	Female	57 (53.3)	50 (47.2)
	Male	50 (46.7)	56 (52.8)
Severity, n (%)	n (missing)	105 (2)	106 (0)
	Baseline PASDAS <5.4	27 (25.7)	32 (30.2)
	Baseline PASDAS >=5.4	78 (74.3)	74 (69.8)
Race, n (%)	n (missing)	107 (0)	106 (0)
	Asian	0 (0.0)	2 (1.9)
	Other (Mestizo)	1 (0.9)	1 (0.9)
	Other (Native Canadian)	1 (0.9)	0 (0.0)
	White	105 (98.1)	103 (97.2)
Region (classification according to SAP), n (%)	n (missing)	107 (0)	106 (0)
	Australia and Western Europe	16 (15.0)	17 (16.0)
	Rest of World	6 (5.6)	6 (5.7)
	Russia and Eastern Europe	65 (60.7)	72 (67.9)
	United States and Canada	20 (18.7)	11 (10.4)
Region, n (%)	n (missing)	107 (0)	106 (0)
	Rest of World	30 (28.0)	19 (17.9)
	Russia and Eastern Europe	65 (60.7)	72 (67.9)
	Western Europe	12 (11.2)	15 (14.2)
Country, n (%)	n (missing)	107 (0)	106 (0)
	Australia	4 (3.7)	2 (1.9)
	Belgium	3 (2.8)	0 (0.0)
	Bulgaria	8 (7.5)	4 (3.8)
	Canada	3 (2.8)	1 (0.9)
	Czech Republic	4 (3.7)	7 (6.6)
	Germany	2 (1.9)	2 (1.9)
	Spain	3 (2.8)	8 (7.5)
	Great Britain	4 (3.7)	5 (4.7)
	Hungary	8 (7.5)	5 (4.7)
	Mexico	6 (5.6)	5 (4.7)
	Poland	35 (32.7)	42 (39.6)
	Russia	8 (7.5)	11 (10.4)
	Slovakia	2 (1.9)	3 (2.8)
	Taiwan	0 (0.0)	1 (0.9)
	United States of America	17 (15.9)	10 (9.4)
Duration of Therapy (days)	n (missing)	107 (0)	106 (0)
	Mean (SD)	314.6 (71.34)	313.5 (73.49)
	Median	336.0	336.0
	Q1, Q3	334.0, 337.0	336.0, 338.0
	Min, Max	12, 357	21, 361

Table 14.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091
Baseline demographics
Randomized Set

Version: Final

		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Height (cm)	n (missing)	107 (0)	106 (0)
	Mean (SD)	169.8 (10.15)	169.8 (9.95)
	Median	170.0	168.0
	Q1, Q3	163.0, 176.0	163.0, 177.8
	Min, Max	135, 197	142, 197
Weight (kg)	n (missing)	107 (0)	106 (0)
	Mean (SD)	83.7 (16.58)	83.2 (17.77)
	Median	83.1	82.4
	Q1, Q3	73.0, 94.5	70.0, 96.7
	Min, Max	49, 131	43, 128
Body Mass Index (kg/m2)	n (missing)	107 (0)	106 (0)
	Mean (SD)	29.0 (5.24)	28.8 (5.32)
	Median	28.4	28.3
	Q1, Q3	25.6, 32.8	25.4, 31.5
	Min, Max	18, 48	18, 42

Table 14.2.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of ACR70 Response Rates at Month 12
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	25/96 (26.0)	31/94 (33.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.790 (0.507, 1.230)	
	P-value	0.2966	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.716 (0.382, 1.339)	
	P-value	0.2952	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.069 (-0.199, 0.060)	
	P-value	0.2933	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of ACR70 Response Rates at Month 12
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	25/107 (23.4)	31/106 (29.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.799 (0.508, 1.257)	
	P-value	0.3316	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.738 (0.400, 1.361)	
	P-value	0.3304	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.059 (-0.177, 0.059)	
	P-value	0.3287	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of ACR70 Response Rates at Month 12
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	26/107 (24.3)	33/106 (31.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.781 (0.504, 1.210)	
	P-value	0.2677	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.710 (0.388, 1.298)	
	P-value	0.2661	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.068 (-0.188, 0.052)	
	P-value	0.2640	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of ACR70 Response Rates at Month 12
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	25/96 (26.0)	31/94 (33.0)
	Response Rate (%) (SE) [b]	26.07 (4.488)	32.31 (4.834)
	95% CI for Response Rate	18.26, 35.77	23.63, 42.41
	Odds Ratio (95% CI) [b]	0.739 (0.394, 1.387)	
	P-value	0.3460	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.1.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of ACR70 Response Rates at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	21/82 (25.6)	30/91 (33.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.777 (0.485, 1.244)	
	P-value	0.2934	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.700 (0.361, 1.356)	
	P-value	0.2902	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.074 (-0.209, 0.062)	
	P-value	0.2858	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	4/25 (16.0)	1/15 (6.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	2.400 (0.295, 19.515)	
	P-value	0.4129	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.667 (0.269, 26.420)	
	P-value	0.4019	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.093 (-0.098, 0.285)	
	P-value	0.3389	
	Test for interaction [b]	0.2996	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.1.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of ACR70 Response Rates at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	14/57 (24.6)	13/50 (26.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.945 (0.492, 1.814)	
	P-value	0.8642	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.927 (0.387, 2.220)	
	P-value	0.8643	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.014 (-0.180, 0.151)	
	P-value	0.8644	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	11/50 (22.0)	18/56 (32.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.684 (0.359, 1.306)	
	P-value	0.2499	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.595 (0.249, 1.426)	
	P-value	0.2445	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.101 (-0.269, 0.066)	
	P-value	0.2360	
	Test for interaction [b]	0.4914	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.1.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of ACR70 Response Rates at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	4/27 (14.8)	8/32 (25.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.593 (0.200, 1.755)	
	P-value	0.3448	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.522 (0.138, 1.972)	
	P-value	0.3375	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.102 (-0.303, 0.099)	
	P-value	0.3210	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	20/78 (25.6)	23/74 (31.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.825 (0.496, 1.371)	
	P-value	0.4578	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.765 (0.377, 1.551)	
	P-value	0.4572	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.054 (-0.198, 0.089)	
	P-value	0.4566	
	Test for interaction [b]	0.5874	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.1.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of ACR70 Response Rates at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	7/30 (23.3)	4/19 (21.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.108 (0.374, 3.283)	
	P-value	0.8527	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.141 (0.284, 4.582)	
	P-value	0.8522	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.023 (-0.215, 0.261)	
	P-value	0.8508	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	18/65 (27.7)	23/72 (31.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.867 (0.517, 1.455)	
	P-value	0.5886	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.816 (0.391, 1.702)	
	P-value	0.5876	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.043 (-0.196, 0.111)	
	P-value	0.5861	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	0/12 (0.0)	4/15 (26.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.137 (0.008, 2.314)	
	P-value	0.1680	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.102 (0.005, 2.115)	
	P-value	0.1401	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.267 (-0.490, -0.043)	
	P-value	0.0195	
	Test for interaction [b]	0.3855	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of DAS28-3 (CRP) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	4.562 (0.9201)	4.380 (1.0188)
	Month 12	N	95	93
		Mean (SD)	2.636 (1.1077)	2.442 (1.0400)
	Change from Baseline	N	95	93
		Mean (SD)	-1.934 (1.1237)	-1.881 (1.0711)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.053 (0.1601)	
	95% CI for Mean Difference		-0.367, 0.261	
	p-value (two sided)		0.7410	
	Hedge's g (SD)		-0.048 (0.1453)	
	95% CI for Hedge's g		-0.335, 0.239	
	p-value (two sided)		0.7415	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of DAS28-3 (CRP) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	95	93
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	-1.926 (0.1101)	-1.912 (0.1122)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-2.142, -1.709	-2.132, -1.691
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	-0.014 (0.1501)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-0.310, 0.281	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.9245	
	Hedge's g (SD) [a]	-0.013 (0.1453)	
	95% CI for Hedge's g	-0.300, 0.273	
	p-value (two sided)	0.9276	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Change from Baseline of DAS28-3 (CRP) at Month 12
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	106
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	-1.735 (0.1039)	-1.807 (0.1044)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-1.939, -1.531	-2.013, -1.602
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	0.072 (0.1474)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-0.217, 0.362	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.6235	
	Hedge's g (SD) [b]	0.067 (0.1366)	
	95% CI for Hedge's g	-0.202, 0.336	
	p-value (two sided)	0.6234	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.2.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Change from Baseline of DAS28-3 (CRP) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	82	91
		Mean (SD)	4.529 (0.9358)	4.347 (1.0402)
	Month 12	N	73	83
		Mean (SD)	2.606 (1.1103)	2.390 (1.0058)
	Change from Baseline	N	73	83
		Mean (SD)	-1.907 (1.1713)	-1.878 (1.0041)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.029 (0.1759)	
	95% CI for Mean Difference		-0.374, 0.316	
	p-value (two sided)		0.8699	
	Hedge's g (SD)		-0.026 (0.1597)	
	95% CI for Hedge's g		-0.342, 0.289	
	p-value (two sided)		0.8688	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	4.671 (0.8759)	4.575 (0.8831)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	2.738 (1.1187)	2.873 (1.2681)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	-2.025 (0.9681)	-1.907 (1.5939)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.118 (0.5447)	
	95% CI for Mean Difference		-1.185, 0.950	
	p-value (two sided)		0.8291	
	Hedge's g (SD)		-0.096 (0.3720)	
	95% CI for Hedge's g		-0.856, 0.663	
	p-value (two sided)		0.7977	
	p-Value of interaction [a]		0.8768	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.2.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Change from Baseline of DAS28-3 (CRP) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	57	50
		Mean (SD)	4.542 (0.9570)	4.476 (0.8972)
	Month 12	N	49	41
		Mean (SD)	2.707 (1.0959)	2.680 (1.0151)
	Change from Baseline	N	49	41
		Mean (SD)	-1.836 (1.0208)	-1.829 (1.1870)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.006 (0.2359)	
	95% CI for Mean Difference		-0.469, 0.456	
	p-value (two sided)		0.9782	
	Hedge's g (SD)		-0.006 (0.2098)	
	95% CI for Hedge's g		-0.423, 0.411	
	p-value (two sided)		0.9780	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	56
		Mean (SD)	4.586 (0.8851)	4.294 (1.1173)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	2.562 (1.1274)	2.254 (1.0302)
	Change from Baseline	N	46	52
		Mean (SD)	-2.039 (1.2265)	-1.923 (0.9800)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.117 (0.2262)	
	95% CI for Mean Difference		-0.560, 0.327	
	p-value (two sided)		0.6055	
	Hedge's g (SD)		-0.105 (0.2010)	
	95% CI for Hedge's g		-0.504, 0.294	
	p-value (two sided)		0.6020	
	p-Value of interaction [a]		0.7355	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.2.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Change from Baseline of DAS28-3 (CRP) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	3.760 (0.7674)	3.750 (0.6579)
	Month 12	N	24	29
		Mean (SD)	2.188 (0.9025)	2.255 (0.8978)
	Change from Baseline	N	24	29
		Mean (SD)	-1.565 (0.9342)	-1.503 (0.9568)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.062 (0.2606)	
	95% CI for Mean Difference		-0.573, 0.449	
	p-value (two sided)		0.8121	
	Hedge's g (SD)		-0.064 (0.2719)	
	95% CI for Hedge's g		-0.610, 0.481	
	p-value (two sided)		0.8135	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	74
		Mean (SD)	4.857 (0.7940)	4.652 (1.0294)
	Month 12	N	69	64
		Mean (SD)	2.824 (1.1302)	2.527 (1.0944)
	Change from Baseline	N	69	64
		Mean (SD)	-2.050 (1.1685)	-2.053 (1.0830)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.003 (0.1952)	
	95% CI for Mean Difference		-0.380, 0.385	
	p-value (two sided)		0.9886	
	Hedge's g (SD)		0.002 (0.1725)	
	95% CI for Hedge's g		-0.339, 0.344	
	p-value (two sided)		0.9886	
	p-Value of interaction [a]		0.8423	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.2.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Change from Baseline of DAS28-3 (CRP) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	4.254 (0.9895)	4.541 (1.2543)
	Month 12	N	25	14
		Mean (SD)	2.480 (1.0240)	2.914 (1.4079)
	Change from Baseline	N	25	14
		Mean (SD)	-1.754 (1.1362)	-1.429 (1.4945)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.325 (0.4595)	
	95% CI for Mean Difference		-1.226, 0.576	
	p-value (two sided)		0.4794	
	Hedge's g (SD)		-0.250 (0.3282)	
	95% CI for Hedge's g		-0.915, 0.415	
	p-value (two sided)		0.4511	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	65	72
		Mean (SD)	4.736 (0.8680)	4.306 (0.9338)
	Month 12	N	60	66
		Mean (SD)	2.693 (1.1411)	2.390 (0.9666)
	Change from Baseline	N	60	66
		Mean (SD)	-2.048 (1.1484)	-1.901 (0.9692)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.147 (0.1903)	
	95% CI for Mean Difference		-0.520, 0.226	
	p-value (two sided)		0.4410	
	Hedge's g (SD)		-0.138 (0.1775)	
	95% CI for Hedge's g		-0.489, 0.214	
	p-value (two sided)		0.4394	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.2.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of DAS28-3 (CRP) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	12	15
		Mean (SD)	4.393 (0.8502)	4.527 (1.1193)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	2.688 (1.1792)	2.198 (0.8634)
	Change from Baseline	N	10	13
		Mean (SD)	-1.705 (0.9301)	-2.268 (0.9396)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.563 (0.3930)	
	95% CI for Mean Difference		-0.207, 1.334	
	p-value (two sided)		0.1516	
	Hedge's g (SD)		0.580 (0.4143)	
	95% CI for Hedge's g		-0.281, 1.442	
	p-value (two sided)		0.1758	
	p-Value of interaction [a]		0.2173	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of DAS28-3 (CRP) <=3.2 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	71/95 (74.7)	74/93 (79.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.939 (0.804, 1.098)	
	P-value	0.4305	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.760 (0.383, 1.506)	
	P-value	0.4309	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.048 (-0.168, 0.071)	
	P-value	0.4291	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of DAS28-3 (CRP) <=3.2 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	71/107 (66.4)	74/106 (69.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.950 (0.791, 1.143)	
	P-value	0.5887	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.853 (0.479, 1.518)	
	P-value	0.5886	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.035 (-0.160, 0.091)	
	P-value	0.5882	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of DAS28-3 (CRP) <=3.2 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	74/107 (69.2)	78/106 (73.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.940 (0.793, 1.114)	
	P-value	0.4754	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.805 (0.444, 1.460)	
	P-value	0.4753	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.044 (-0.166, 0.077)	
	P-value	0.4743	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Response Rates of DAS28-3 (CRP) <=3.2 at Month 12
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	71/95 (74.7)	74/93 (79.6)
	Response Rate (%) (SE) [b]	74.15 (4.450)	77.55 (4.288)
	95% CI for Response Rate	64.52, 81.89	68.06, 84.85
	Odds Ratio (95% CI) [b]	0.830 (0.427, 1.613)	
	P-value	0.5828	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.2.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Response Rates of DAS28-3 (CRP) <=3.2 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	57/82 (69.5)	66/91 (72.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.958 (0.792, 1.160)	
	P-value	0.6633	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.864 (0.447, 1.668)	
	P-value	0.6623	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.030 (-0.166, 0.105)	
	P-value	0.6625	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	14/25 (56.0)	8/15 (53.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.050 (0.584, 1.889)	
	P-value	0.8706	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.114 (0.308, 4.028)	
	P-value	0.8697	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.027 (-0.292, 0.345)	
	P-value	0.8698	
	Test for interaction [b]	0.7692	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.2.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Response Rates of DAS28-3 (CRP) <=3.2 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	33/57 (57.9)	32/50 (64.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.905 (0.668, 1.226)	
	P-value	0.5176	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.773 (0.354, 1.689)	
	P-value	0.5191	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.061 (-0.246, 0.124)	
	P-value	0.5172	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	38/50 (76.0)	42/56 (75.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.013 (0.816, 1.259)	
	P-value	0.9048	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.056 (0.435, 2.563)	
	P-value	0.9049	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.010 (-0.154, 0.174)	
	P-value	0.9048	
	Test for interaction [b]	0.5407	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.2.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Response Rates of DAS28-3 (CRP) <=3.2 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	22/27 (81.5)	24/32 (75.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.086 (0.830, 1.422)	
	P-value	0.5459	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.467 (0.417, 5.161)	
	P-value	0.5508	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.065 (-0.145, 0.275)	
	P-value	0.5447	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	47/78 (60.3)	50/74 (67.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.892 (0.702, 1.133)	
	P-value	0.3488	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.728 (0.374, 1.415)	
	P-value	0.3491	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.073 (-0.225, 0.079)	
	P-value	0.3465	
	Test for interaction [b]	0.2689	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.2.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Response Rates of DAS28-3 (CRP) <=3.2 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	20/30 (66.7)	9/19 (47.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.407 (0.822, 2.409)	
	P-value	0.2125	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.222 (0.684, 7.216)	
	P-value	0.1839	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.193 (-0.088, 0.474)	
	P-value	0.1780	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	45/65 (69.2)	55/72 (76.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.906 (0.737, 1.114)	
	P-value	0.3510	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.695 (0.326, 1.483)	
	P-value	0.3471	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.072 (-0.221, 0.077)	
	P-value	0.3465	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	6/12 (50.0)	10/15 (66.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.750 (0.384, 1.465)	
	P-value	0.3996	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.500 (0.105, 2.379)	
	P-value	0.3838	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.167 (-0.537, 0.203)	
	P-value	0.3774	
	Test for interaction [b]	0.2484	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.3.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of C Reactive Protein (CRP) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	10.495 (18.4303)	14.290 (24.7017)
	Month 12	N	96	93
		Mean (SD)	3.839 (5.8179)	3.262 (5.4261)
	Change from Baseline	N	96	93
		Mean (SD)	-6.719 (17.7189)	-11.390 (23.7647)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		4.671 (3.0567)	
	95% CI for Mean Difference		-1.320, 10.662	
	p-value (two sided)		0.1265	
	Hedge's g (SD)		0.222 (0.1454)	
	95% CI for Hedge's g		-0.064, 0.509	
	p-value (two sided)		0.1276	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.4.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) Response Rates at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	69/95 (72.6)	69/94 (73.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.989 (0.832, 1.177)	
	P-value	0.9048	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.962 (0.506, 1.828)	
	P-value	0.9048	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.008 (-0.134, 0.119)	
	P-value	0.9047	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.4.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) Response Rates at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	69/107 (64.5)	69/106 (65.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.991 (0.813, 1.208)	
	P-value	0.9259	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.974 (0.555, 1.709)	
	P-value	0.9259	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.006 (-0.134, 0.122)	
	P-value	0.9259	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.4.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) Response Rates at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	74/107 (69.2)	74/106 (69.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.991 (0.829, 1.184)	
	P-value	0.9176	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.970 (0.541, 1.738)	
	P-value	0.9177	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.007 (-0.130, 0.117)	
	P-value	0.9176	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.4.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) Response Rates at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	69/95 (72.6)	69/94 (73.4)
	Response Rate (%) (SE) [b]	72.46 (4.570)	72.04 (4.624)
	95% CI for Response Rate	62.67, 80.48	62.16, 80.17
	Odds Ratio (95% CI) [b]	1.021 (0.541, 1.929)	
	P-value	0.9486	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.4.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) Response Rates at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	54/82 (65.9)	63/91 (69.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.951 (0.773, 1.171)	
	P-value	0.6366	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.857 (0.453, 1.622)	
	P-value	0.6356	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.034 (-0.174, 0.106)	
	P-value	0.6357	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	15/25 (60.0)	6/15 (40.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.500 (0.747, 3.013)	
	P-value	0.2546	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.250 (0.609, 8.311)	
	P-value	0.2238	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.200 (-0.114, 0.514)	
	P-value	0.2113	
	Test for interaction [b]	0.2106	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.4.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) Response Rates at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	36/57 (63.2)	33/50 (66.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.957 (0.723, 1.267)	
	P-value	0.7587	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.883 (0.399, 1.956)	
	P-value	0.7593	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.028 (-0.210, 0.153)	
	P-value	0.7588	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	33/50 (66.0)	36/56 (64.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.027 (0.777, 1.357)	
	P-value	0.8532	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.078 (0.484, 2.402)	
	P-value	0.8534	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.017 (-0.164, 0.199)	
	P-value	0.8532	
	Test for interaction [b]	0.7273	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.4.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) Response Rates at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	17/27 (63.0)	19/32 (59.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.060 (0.706, 1.593)	
	P-value	0.7776	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.163 (0.406, 3.332)	
	P-value	0.7784	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.036 (-0.213, 0.285)	
	P-value	0.7779	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	50/78 (64.1)	50/74 (67.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.949 (0.754, 1.193)	
	P-value	0.6525	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.857 (0.438, 1.678)	
	P-value	0.6528	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.035 (-0.185, 0.116)	
	P-value	0.6522	
	Test for interaction [b]	0.6401	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.4.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) Response Rates at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	15/30 (50.0)	9/19 (47.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.056 (0.583, 1.912)	
	P-value	0.8584	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.111 (0.352, 3.510)	
	P-value	0.8575	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.026 (-0.261, 0.313)	
	P-value	0.8574	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	47/65 (72.3)	49/72 (68.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.062 (0.854, 1.322)	
	P-value	0.5864	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.226 (0.588, 2.557)	
	P-value	0.5876	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.043 (-0.111, 0.196)	
	P-value	0.5861	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	7/12 (58.3)	11/15 (73.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.795 (0.451, 1.403)	
	P-value	0.4291	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.509 (0.101, 2.574)	
	P-value	0.4142	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.150 (-0.508, 0.208)	
	P-value	0.4110	
	Test for interaction [b]	0.6434	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.5.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Month 12	N	95	92
		Mean (SD)	6.684 (2.2134)	6.663 (2.4282)
	Change from Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.021 (0.3401)	
	95% CI for Mean Difference		-0.645, 0.688	
	p-value (two sided)		0.9504	
	Hedge's g (SD)		0.009 (0.1457)	
	95% CI for Hedge's g		-0.278, 0.296	
	p-value (two sided)		0.9504	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.5.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	95	92
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	6.800 (0.2383)	6.595 (0.2447)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	6.332, 7.269	6.114, 7.076
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	0.205 (0.3153)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-0.415, 0.825	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.5151	
	Hedge's g (SD) [a]	0.088 (0.1457)	
	95% CI for Hedge's g	-0.200, 0.375	
	p-value (two sided)	0.5485	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.5.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	105
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	6.383 (0.2324)	6.352 (0.2346)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	5.926, 6.840	5.891, 6.814
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	0.031 (0.3302)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-0.618, 0.680	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.9257	
	Hedge's g (SD) [b]	0.013 (0.1369)	
	95% CI for Hedge's g	-0.257, 0.283	
	p-value (two sided)	0.9258	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.5.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Month 12	N	73	82
		Mean (SD)	6.726 (2.3349)	6.829 (2.3349)
	Change from Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.103 (0.3757)	
	95% CI for Mean Difference		-0.840, 0.633	
	p-value (two sided)		0.7835	
	Hedge's g (SD)		-0.044 (0.1601)	
	95% CI for Hedge's g		-0.360, 0.272	
	p-value (two sided)		0.7839	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	6.545 (1.7922)	5.300 (2.8694)
	Change from Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		1.245 (0.9846)	
	95% CI for Mean Difference		-0.684, 3.175	
	p-value (two sided)		0.2059	
	Hedge's g (SD)		0.559 (0.3783)	
	95% CI for Hedge's g		-0.214, 1.331	
	p-value (two sided)		0.1500	
	p-Value of interaction [a]		0.2006	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.5.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Month 12	N	49	41
		Mean (SD)	6.673 (2.3308)	6.537 (2.4607)
	Change from Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.137 (0.5085)	
	95% CI for Mean Difference		-0.860, 1.133	
	p-value (two sided)		0.7878	
	Hedge's g (SD)		0.057 (0.2099)	
	95% CI for Hedge's g		-0.360, 0.474	
	p-value (two sided)		0.7874	
	Gender: Male			
	Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Month 12	N	46	51
		Mean (SD)	6.696 (2.1068)	6.765 (2.4215)
	Change from Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.069 (0.4599)	
	95% CI for Mean Difference		-0.970, 0.832	
	p-value (two sided)		0.8806	
	Hedge's g (SD)		-0.030 (0.2017)	
	95% CI for Hedge's g		-0.431, 0.370	
	p-value (two sided)		0.8818	
	p-Value of interaction [a]		0.7639	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.5.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Month 12	N	24	29
		Mean (SD)	6.500 (1.9337)	6.414 (2.3378)
	Change from Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.086 (0.5867)	
	95% CI for Mean Difference		-1.064, 1.236	
	p-value (two sided)		0.8832	
	Hedge's g (SD)		0.039 (0.2719)	
	95% CI for Hedge's g		-0.507, 0.585	
	p-value (two sided)		0.8858	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Month 12	N	69	63
		Mean (SD)	6.710 (2.3270)	6.778 (2.4786)
	Change from Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.068 (0.4195)	
	95% CI for Mean Difference		-0.890, 0.755	
	p-value (two sided)		0.8719	
	Hedge's g (SD)		-0.028 (0.1733)	
	95% CI for Hedge's g		-0.371, 0.315	
	p-value (two sided)		0.8718	
	p-Value of interaction [a]		0.8311	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.5.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Month 12	N	25	14
		Mean (SD)	6.600 (2.4324)	5.786 (3.1666)
	Change from Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.814 (0.9762)	
	95% CI for Mean Difference		-1.099, 2.728	
	p-value (two sided)		0.4042	
	Hedge's g (SD)		0.294 (0.3287)	
	95% CI for Hedge's g		-0.372, 0.960	
	p-value (two sided)		0.3768	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Month 12	N	60	66
		Mean (SD)	6.783 (2.1947)	6.773 (2.2518)
	Change from Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.011 (0.3964)	
	95% CI for Mean Difference		-0.766, 0.787	
	p-value (two sided)		0.9787	
	Hedge's g (SD)		0.005 (0.1773)	
	95% CI for Hedge's g		-0.346, 0.356	
	p-value (two sided)		0.9787	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.5.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Month 12	N	10	12
		Mean (SD)	6.300 (1.8886)	7.083 (2.3916)
	Change from Baseline	N	NA	NA
		Mean (SD)	NA	NA
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.783 (0.9129)	
	95% CI for Mean Difference		-2.573, 1.006	
	p-value (two sided)		0.3908	
	Hedge's g (SD)		-0.346 (0.4152)	
	95% CI for Hedge's g		-1.212, 0.520	
	p-value (two sided)		0.4148	
	p-Value of interaction [a]		0.4885	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.5.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) >=5 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	82/95 (86.3)	73/92 (79.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.088 (0.954, 1.241)	
	P-value	0.2095	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.642 (0.758, 3.556)	
	P-value	0.2086	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.070 (-0.038, 0.177)	
	P-value	0.2052	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.5.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) >=5 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	82/107 (76.6)	73/106 (68.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.113 (0.943, 1.313)	
	P-value	0.2051	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.483 (0.807, 2.723)	
	P-value	0.2041	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.078 (-0.041, 0.197)	
	P-value	0.2014	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.5.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) >=5 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	86/107 (80.4)	78/105 (74.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.082 (0.935, 1.253)	
	P-value	0.2916	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.418 (0.742, 2.708)	
	P-value	0.2908	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.061 (-0.052, 0.173)	
	P-value	0.2888	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.5.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) >=5 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	82/95 (86.3)	73/92 (79.3)
	Response Rate (%) (SE) [b]	85.96 (3.547)	77.85 (4.311)
	95% CI for Response Rate	77.48, 91.60	68.27, 85.16
	Odds Ratio (95% CI) [b]	1.743 (0.818, 3.715)	
	P-value	0.1502	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.5.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) >=5 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	63/82 (76.8)	68/91 (74.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.028 (0.869, 1.217)	
	P-value	0.7468	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.122 (0.558, 2.253)	
	P-value	0.7473	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.021 (-0.107, 0.149)	
	P-value	0.7468	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	19/25 (76.0)	5/15 (33.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	2.280 (1.078, 4.821)	
	P-value	0.0310	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	6.333 (1.543, 26.003)	
	P-value	0.0104	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.427 (0.135, 0.718)	
	P-value	0.0041	
	Test for interaction [b]	0.0299	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.5.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) >=5 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	42/57 (73.7)	33/50 (66.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.116 (0.867, 1.437)	
	P-value	0.3922	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.442 (0.629, 3.310)	
	P-value	0.3874	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.077 (-0.097, 0.251)	
	P-value	0.3870	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	40/50 (80.0)	40/56 (71.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.120 (0.902, 1.390)	
	P-value	0.3037	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.600 (0.648, 3.949)	
	P-value	0.3079	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.086 (-0.076, 0.248)	
	P-value	0.3002	
	Test for interaction [b]	0.9847	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.5.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) >=5 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	22/27 (81.5)	23/32 (71.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.134 (0.855, 1.502)	
	P-value	0.3826	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.722 (0.498, 5.948)	
	P-value	0.3903	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.096 (-0.118, 0.310)	
	P-value	0.3786	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	58/78 (74.4)	50/74 (67.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.101 (0.897, 1.350)	
	P-value	0.3591	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.392 (0.689, 2.814)	
	P-value	0.3570	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.068 (-0.076, 0.212)	
	P-value	0.3556	
	Test for interaction [b]	0.8663	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.5.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) >=5 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	22/30 (73.3)	7/19 (36.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.990 (1.063, 3.726)	
	P-value	0.0314	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	4.714 (1.372, 16.199)	
	P-value	0.0138	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.365 (0.096, 0.633)	
	P-value	0.0077	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	52/65 (80.0)	56/72 (77.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.029 (0.865, 1.223)	
	P-value	0.7500	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.143 (0.502, 2.604)	
	P-value	0.7506	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.022 (-0.114, 0.159)	
	P-value	0.7500	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	8/12 (66.7)	10/15 (66.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.000 (0.585, 1.710)	
	P-value	1.0000	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.000 (0.200, 5.004)	
	P-value	1.0000	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.000 (-0.358, 0.358)	
	P-value	1.0000	
	Test for interaction [b]	0.0979	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.6.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	105
		Mean (SD)	45.549 (20.3257)	38.519 (18.1672)
	Month 12	N	95	93
		Mean (SD)	15.138 (14.2896)	13.843 (15.4960)
	Change from Baseline	N	95	92
		Mean (SD)	-30.609 (19.6188)	-23.460 (16.2337)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-7.149 (2.6298)	
	95% CI for Mean Difference		-12.303, -1.994	
	p-value (two sided)		0.0066	
	Hedge's g (SD)		-0.395 (0.1471)	
	95% CI for Hedge's g		-0.685, -0.105	
	p-value (two sided)		0.0079	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.6.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	95	92
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	-30.176 (1.5988)	-24.824 (1.6459)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-33.321, -27.031	-28.061, -21.587
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	-5.352 (2.1577)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-9.598, -1.106	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.0137	
	Hedge's g (SD) [a]	-0.340 (0.1467)	
	95% CI for Hedge's g	-0.629, -0.050	
	p-value (two sided)	0.0216	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.6.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	105
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	-27.129 (1.4597)	-24.561 (1.4789)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-29.999, -24.260	-27.468, -21.654
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	-2.568 (2.0854)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-6.668, 1.531	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.2188	
	Hedge's g (SD) [b]	-0.169 (0.1371)	
	95% CI for Hedge's g	-0.440, 0.101	
	p-value (two sided)	0.2186	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.6.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	82	90
		Mean (SD)	44.566 (20.0531)	38.171 (17.3360)
	Month 12	N	73	83
		Mean (SD)	14.891 (14.9047)	13.133 (14.7761)
	Change from Baseline	N	73	82
		Mean (SD)	-29.518 (20.1202)	-23.887 (14.9025)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-5.631 (2.8730)	
	95% CI for Mean Difference		-11.262, -0.001	
	p-value (two sided)		0.0500	
	Hedge's g (SD)		-0.319 (0.1611)	
	95% CI for Hedge's g		-0.638, -0.001	
	p-value (two sided)		0.0494	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	48.772 (21.2926)	40.608 (23.1465)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	15.958 (12.3057)	19.733 (20.5468)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	-34.229 (17.8057)	-19.963 (25.5069)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-14.266 (8.9147)	
	95% CI for Mean Difference		-31.738, 3.207	
	p-value (two sided)		0.1095	
	Hedge's g (SD)		-0.681 (0.3814)	
	95% CI for Hedge's g		-1.460, 0.098	
	p-value (two sided)		0.0843	
	p-Value of interaction [a]		0.3566	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.6.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	57	50
		Mean (SD)	45.399 (19.8174)	38.937 (17.2699)
	Month 12	N	49	41
		Mean (SD)	15.033 (12.8560)	15.309 (14.7482)
	Change from Baseline	N	49	41
		Mean (SD)	-30.782 (16.1656)	-24.178 (19.6060)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-6.604 (3.8352)	
	95% CI for Mean Difference		-14.121, 0.913	
	p-value (two sided)		0.0851	
	Hedge's g (SD)		-0.368 (0.2116)	
	95% CI for Hedge's g		-0.788, 0.053	
	p-value (two sided)		0.0859	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	55
		Mean (SD)	45.720 (21.0910)	38.139 (19.0972)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	15.249 (15.8182)	12.688 (16.1085)
	Change from Baseline	N	46	51
		Mean (SD)	-30.425 (22.9170)	-22.884 (13.0902)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-7.542 (3.8441)	
	95% CI for Mean Difference		-15.076, -0.007	
	p-value (two sided)		0.0498	
	Hedge's g (SD)		-0.406 (0.2038)	
	95% CI for Hedge's g		-0.811, -0.002	
	p-value (two sided)		0.0490	
	p-Value of interaction [a]		0.8629	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.6.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	28.102 (10.3153)	25.220 (9.9749)
	Month 12	N	24	29
		Mean (SD)	10.076 (9.6570)	8.317 (8.2707)
	Change from Baseline	N	24	29
		Mean (SD)	-17.674 (8.8400)	-16.963 (10.7806)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.711 (2.6951)	
	95% CI for Mean Difference		-5.994, 4.571	
	p-value (two sided)		0.7918	
	Hedge's g (SD)		-0.070 (0.2720)	
	95% CI for Hedge's g		-0.616, 0.476	
	p-value (two sided)		0.7967	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	73
		Mean (SD)	51.759 (19.6133)	44.349 (17.9118)
	Month 12	N	69	64
		Mean (SD)	17.131 (15.3236)	16.347 (17.3156)
	Change from Baseline	N	69	63
		Mean (SD)	-35.075 (20.6464)	-26.451 (17.4778)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-8.624 (3.3206)	
	95% CI for Mean Difference		-15.132, -2.115	
	p-value (two sided)		0.0094	
	Hedge's g (SD)		-0.447 (0.1754)	
	95% CI for Hedge's g		-0.794, -0.099	
	p-value (two sided)		0.0121	
	p-Value of interaction [a]		0.0643	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.6.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	40.938 (21.2960)	41.546 (24.1105)
	Month 12	N	25	14
		Mean (SD)	13.734 (14.2994)	19.334 (23.8648)
	Change from Baseline	N	25	14
		Mean (SD)	-26.521 (21.3426)	-16.606 (22.5133)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-9.915 (7.3772)	
	95% CI for Mean Difference		-24.374, 4.544	
	p-value (two sided)		0.1790	
	Hedge's g (SD)		-0.446 (0.3309)	
	95% CI for Hedge's g		-1.117, 0.224	
	p-value (two sided)		0.1856	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	65	72
		Mean (SD)	47.679 (19.9903)	37.158 (15.9274)
	Month 12	N	60	66
		Mean (SD)	15.353 (14.7574)	12.760 (13.6098)
	Change from Baseline	N	60	66
		Mean (SD)	-32.676 (19.7573)	-24.254 (14.0526)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-8.422 (3.0819)	
	95% CI for Mean Difference		-14.462, -2.382	
	p-value (two sided)		0.0063	
	Hedge's g (SD)		-0.492 (0.1800)	
	95% CI for Hedge's g		-0.848, -0.136	
	p-value (two sided)		0.0072	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.6.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	12	14
		Mean (SD)	45.539 (19.3818)	41.413 (20.4283)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	17.356 (12.1860)	13.426 (13.3739)
	Change from Baseline	N	10	12
		Mean (SD)	-28.428 (12.8911)	-27.093 (18.3381)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-1.335 (6.6814)	
	95% CI for Mean Difference		-14.431, 11.760	
	p-value (two sided)		0.8416	
	Hedge's g (SD)		-0.080 (0.4121)	
	95% CI for Hedge's g		-0.939, 0.780	
	p-value (two sided)		0.8486	
	p-Value of interaction [a]		0.5922	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.6.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=3.3 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	11/95 (11.6)	25/93 (26.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.431 (0.225, 0.824)	
	P-value	0.0110	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.356 (0.164, 0.775)	
	P-value	0.0093	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.153 (-0.264, -0.042)	
	P-value	0.0068	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.6.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=3.3 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	11/107 (10.3)	25/106 (23.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.436 (0.226, 0.840)	
	P-value	0.0131	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.371 (0.172, 0.800)	
	P-value	0.0115	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.133 (-0.232, -0.034)	
	P-value	0.0086	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.6.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=3.3 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	11/107 (10.3)	25/106 (23.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.436 (0.226, 0.840)	
	P-value	0.0131	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.371 (0.172, 0.800)	
	P-value	0.0115	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.133 (-0.232, -0.034)	
	P-value	0.0086	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.6.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=3.3 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	11/95 (11.6)	25/93 (26.9)
	Response Rate (%) (SE) [b]	11.25 (3.257)	26.32 (4.590)
	95% CI for Response Rate	6.27, 19.38	18.34, 36.24
	Odds Ratio (95% CI) [b]	0.355 (0.161, 0.782)	
	P-value	0.0103	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.6.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=3.3 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	8/82 (9.8)	24/91 (26.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.370 (0.176, 0.777)	
	P-value	0.0087	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.302 (0.127, 0.717)	
	P-value	0.0067	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.166 (-0.277, -0.055)	
	P-value	0.0033	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	3/25 (12.0)	1/15 (6.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.800 (0.205, 15.777)	
	P-value	0.5956	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.909 (0.180, 20.225)	
	P-value	0.5913	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.053 (-0.126, 0.233)	
	P-value	0.5600	
	Test for interaction [b]	0.1762	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.6.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=3.3 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	7/57 (12.3)	8/50 (16.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.768 (0.300, 1.966)	
	P-value	0.5814	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.735 (0.246, 2.195)	
	P-value	0.5813	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.037 (-0.170, 0.095)	
	P-value	0.5825	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	4/50 (8.0)	17/56 (30.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.264 (0.095, 0.731)	
	P-value	0.0104	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.199 (0.062, 0.643)	
	P-value	0.0069	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.224 (-0.366, -0.082)	
	P-value	0.0020	
	Test for interaction [b]	0.1279	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.6.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=3.3 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	2/27 (7.4)	9/32 (28.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.263 (0.062, 1.116)	
	P-value	0.0702	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.204 (0.040, 1.047)	
	P-value	0.0568	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.207 (-0.392, -0.023)	
	P-value	0.0277	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	8/78 (10.3)	16/74 (21.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.474 (0.216, 1.042)	
	P-value	0.0632	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.414 (0.166, 1.037)	
	P-value	0.0597	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.114 (-0.229, 0.002)	
	P-value	0.0537	
	Test for interaction [b]	0.4807	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.6.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=3.3 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	5/30 (16.7)	5/19 (26.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.633 (0.211, 1.899)	
	P-value	0.4150	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.560 (0.138, 2.275)	
	P-value	0.4175	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.096 (-0.335, 0.142)	
	P-value	0.4282	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	6/65 (9.2)	17/72 (23.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.391 (0.164, 0.931)	
	P-value	0.0340	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.329 (0.121, 0.895)	
	P-value	0.0294	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.144 (-0.265, -0.023)	
	P-value	0.0196	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	0/12 (0.0)	3/15 (20.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.176 (0.010, 3.105)	
	P-value	0.2354	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.143 (0.007, 3.063)	
	P-value	0.2134	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.200 (-0.402, 0.002)	
	P-value	0.0528	
	Test for interaction [b]	0.6345	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.6.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=15 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	58/95 (61.1)	62/93 (66.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.916 (0.738, 1.136)	
	P-value	0.4237	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.784 (0.432, 1.423)	
	P-value	0.4235	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.056 (-0.193, 0.081)	
	P-value	0.4222	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.6.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=15 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	58/107 (54.2)	62/106 (58.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.927 (0.731, 1.174)	
	P-value	0.5288	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.840 (0.488, 1.445)	
	P-value	0.5285	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.043 (-0.176, 0.090)	
	P-value	0.5280	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.6.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=15 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	60/107 (56.1)	64/106 (60.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.929 (0.740, 1.166)	
	P-value	0.5248	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.838 (0.486, 1.445)	
	P-value	0.5245	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.043 (-0.175, 0.089)	
	P-value	0.5240	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.6.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=15 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	58/95 (61.1)	62/93 (66.7)
	Response Rate (%) (SE) [b]	59.93 (4.991)	64.09 (4.940)
	95% CI for Response Rate	49.87, 69.22	53.94, 73.11
	Odds Ratio (95% CI) [b]	0.838 (0.466, 1.506)	
	P-value	0.5546	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.6.3.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=15 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	47/82 (57.3)	56/91 (61.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.931 (0.727, 1.193)	
	P-value	0.5736	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.839 (0.457, 1.542)	
	P-value	0.5723	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.042 (-0.189, 0.104)	
	P-value	0.5721	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	11/25 (44.0)	6/15 (40.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.100 (0.514, 2.355)	
	P-value	0.8062	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.179 (0.321, 4.326)	
	P-value	0.8044	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.040 (-0.275, 0.355)	
	P-value	0.8035	
	Test for interaction [b]	0.6813	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.6.3.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=15 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	28/57 (49.1)	23/50 (46.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.068 (0.716, 1.593)	
	P-value	0.7476	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.133 (0.530, 2.426)	
	P-value	0.7470	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.031 (-0.158, 0.221)	
	P-value	0.7468	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	30/50 (60.0)	39/56 (69.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.862 (0.648, 1.145)	
	P-value	0.3051	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.654 (0.293, 1.459)	
	P-value	0.2996	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.096 (-0.278, 0.085)	
	P-value	0.2977	
	Test for interaction [b]	0.3829	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.6.3.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=15 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	19/27 (70.4)	25/32 (78.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.901 (0.663, 1.223)	
	P-value	0.5029	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.665 (0.205, 2.157)	
	P-value	0.4968	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.078 (-0.302, 0.146)	
	P-value	0.4975	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	37/78 (47.4)	37/74 (50.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.949 (0.685, 1.315)	
	P-value	0.7519	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.902 (0.478, 1.706)	
	P-value	0.7519	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.026 (-0.185, 0.133)	
	P-value	0.7518	
	Test for interaction [b]	0.8109	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.6.3.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Disease Activity Index for Reactive Arthritis/Psoriatic Arthritis (DAREA/DAPSA) <=15 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	16/30 (53.3)	9/19 (47.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.126 (0.630, 2.011)	
	P-value	0.6887	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.270 (0.402, 4.016)	
	P-value	0.6842	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.060 (-0.227, 0.346)	
	P-value	0.6836	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	37/65 (56.9)	45/72 (62.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.911 (0.690, 1.201)	
	P-value	0.5084	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.793 (0.400, 1.572)	
	P-value	0.5063	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.056 (-0.220, 0.109)	
	P-value	0.5059	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	5/12 (41.7)	8/15 (53.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.781 (0.344, 1.774)	
	P-value	0.5551	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.625 (0.135, 2.891)	
	P-value	0.5476	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.117 (-0.493, 0.260)	
	P-value	0.5433	
	Test for interaction [b]	0.7362	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.7.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) in PsA at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	81	77
		Mean (SD)	9.901 (2.3854)	9.740 (2.8396)
	Month 12	N	73	71
		Mean (SD)	5.123 (2.9625)	4.986 (3.1915)
	Change from Baseline	N	71	70
		Mean (SD)	-4.859 (2.9631)	-4.571 (3.3776)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.288 (0.5354)	
	95% CI for Mean Difference		-1.337, 0.762	
	p-value (two sided)		0.5910	
	Hedge's g (SD)		-0.090 (0.1676)	
	95% CI for Hedge's g		-0.422, 0.241	
	p-value (two sided)		0.5917	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.7.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) in PsA at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	71	70
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	-5.073 (0.3647)	-4.681 (0.3727)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-5.791, -4.356	-5.414, -3.947
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	-0.393 (0.4787)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-1.336, 0.550	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.4127	
	Hedge's g (SD) [a]	-0.126 (0.1677)	
	95% CI for Hedge's g	-0.458, 0.205	
	p-value (two sided)	0.4530	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.7.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) in PsA at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	81	77
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	-4.664 (0.3222)	-4.329 (0.3306)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-5.298, -4.030	-4.979, -3.678
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	-0.335 (0.4616)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-1.243, 0.573	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.4685	
	Hedge's g (SD) [b]	-0.115 (0.1585)	
	95% CI for Hedge's g	-0.428, 0.198	
	p-value (two sided)	0.4693	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.7.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) in PsA at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	62	66
		Mean (SD)	9.742 (2.3604)	9.500 (2.8025)
	Month 12	N	56	63
		Mean (SD)	4.804 (2.7596)	4.905 (3.1352)
	Change from Baseline	N	54	62
		Mean (SD)	-5.019 (2.7914)	-4.452 (2.9735)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.567 (0.5356)	
	95% CI for Mean Difference		-1.617, 0.483	
	p-value (two sided)		0.2899	
	Hedge's g (SD)		-0.195 (0.1854)	
	95% CI for Hedge's g		-0.562, 0.172	
	p-value (two sided)		0.2954	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	19	11
		Mean (SD)	10.421 (2.4566)	11.182 (2.7502)
	Month 12	N	17	8
		Mean (SD)	6.176 (3.4321)	5.625 (3.7773)
	Change from Baseline	N	17	8
		Mean (SD)	-4.353 (3.4989)	-5.500 (5.8554)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		1.147 (2.2374)	
	95% CI for Mean Difference		-3.238, 5.532	
	p-value (two sided)		0.6082	
	Hedge's g (SD)		0.255 (0.4161)	
	95% CI for Hedge's g		-0.606, 1.116	
	p-value (two sided)		0.5464	
	p-Value of interaction [a]		0.4563	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.7.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) in PsA at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	42	39
		Mean (SD)	10.095 (2.2933)	9.564 (2.7984)
	Month 12	N	38	34
		Mean (SD)	5.132 (2.8680)	5.294 (3.1959)
	Change from Baseline	N	36	34
		Mean (SD)	-5.028 (2.5910)	-4.147 (3.2205)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.881 (0.7011)	
	95% CI for Mean Difference		-2.255, 0.493	
	p-value (two sided)		0.2090	
	Hedge's g (SD)		-0.299 (0.2378)	
	95% CI for Hedge's g		-0.774, 0.176	
	p-value (two sided)		0.2131	
	Gender: Male			
	Baseline	N	39	38
		Mean (SD)	9.692 (2.4937)	9.921 (2.9074)
	Month 12	N	35	37
		Mean (SD)	5.114 (3.1038)	4.703 (3.2047)
	Change from Baseline	N	35	36
		Mean (SD)	-4.686 (3.3323)	-4.972 (3.5172)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.287 (0.8130)	
	95% CI for Mean Difference		-1.307, 1.880	
	p-value (two sided)		0.7245	
	Hedge's g (SD)		0.083 (0.2349)	
	95% CI for Hedge's g		-0.386, 0.551	
	p-value (two sided)		0.7259	
	p-Value of interaction [a]		0.2769	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.7.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) in PsA at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	16	21
		Mean (SD)	7.188 (1.7970)	7.381 (2.3125)
	Month 12	N	14	20
		Mean (SD)	4.286 (2.7296)	3.800 (2.2618)
	Change from Baseline	N	14	20
		Mean (SD)	-2.929 (2.5257)	-3.550 (2.5021)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.621 (0.8767)	
	95% CI for Mean Difference		-1.097, 2.340	
	p-value (two sided)		0.4785	
	Hedge's g (SD)		0.242 (0.3415)	
	95% CI for Hedge's g		-0.454, 0.937	
	p-value (two sided)		0.4844	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	64	56
		Mean (SD)	10.563 (2.0305)	10.625 (2.5050)
	Month 12	N	57	51
		Mean (SD)	5.421 (2.9937)	5.451 (3.3960)
	Change from Baseline	N	56	50
		Mean (SD)	-5.304 (2.9040)	-4.980 (3.6112)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.324 (0.6414)	
	95% CI for Mean Difference		-1.581, 0.934	
	p-value (two sided)		0.6139	
	Hedge's g (SD)		-0.099 (0.1933)	
	95% CI for Hedge's g		-0.482, 0.285	
	p-value (two sided)		0.6109	
	p-Value of interaction [a]		0.3843	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.7.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) in PsA at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	21	15
		Mean (SD)	9.524 (2.8569)	7.933 (3.1952)
	Month 12	N	16	12
		Mean (SD)	4.250 (2.2657)	5.833 (3.6886)
	Change from Baseline	N	16	12
		Mean (SD)	-5.250 (2.8636)	-1.333 (1.5570)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-3.917 (0.8453)	
	95% CI for Mean Difference		-5.573, -2.260	
	p-value (two sided)		<.0001	
	Hedge's g (SD)		-1.585 (0.4270)	
	95% CI for Hedge's g		-2.462, -0.707	
	p-value (two sided)		0.0010	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	54	55
		Mean (SD)	10.111 (2.2375)	10.400 (2.5430)
	Month 12	N	51	53
		Mean (SD)	5.255 (3.1231)	4.811 (3.1321)
	Change from Baseline	N	50	52
		Mean (SD)	-4.900 (3.0119)	-5.423 (3.2979)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.523 (0.6250)	
	95% CI for Mean Difference		-0.702, 1.748	
	p-value (two sided)		0.4026	
	Hedge's g (SD)		0.164 (0.1969)	
	95% CI for Hedge's g		-0.226, 0.555	
	p-value (two sided)		0.4062	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.7.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) in PsA at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	6	7
		Mean (SD)	9.333 (1.9664)	8.429 (2.4398)
	Month 12	N	6	6
		Mean (SD)	6.333 (3.0111)	4.833 (2.9269)
	Change from Baseline	N	5	6
		Mean (SD)	-3.200 (2.7749)	-3.667 (2.7325)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.467 (1.6687)	
	95% CI for Mean Difference		-2.804, 3.737	
	p-value (two sided)		0.7797	
	Hedge's g (SD)		0.155 (0.5544)	
	95% CI for Hedge's g		-1.099, 1.409	
	p-value (two sided)		0.7861	
	p-Value of interaction [a]		0.0001	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.7.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <2 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	4/73 (5.5)	10/71 (14.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.389 (0.128, 1.184)	
	P-value	0.0963	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.354 (0.105, 1.185)	
	P-value	0.0921	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.086 (-0.182, 0.010)	
	P-value	0.0799	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.7.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <2 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	4/107 (3.7)	10/106 (9.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.396 (0.128, 1.224)	
	P-value	0.1077	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.373 (0.113, 1.228)	
	P-value	0.1048	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.057 (-0.123, 0.009)	
	P-value	0.0920	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.7.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <2 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	4/83 (4.8)	10/78 (12.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.376 (0.123, 1.149)	
	P-value	0.0862	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.344 (0.103, 1.148)	
	P-value	0.0826	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.080 (-0.167, 0.007)	
	P-value	0.0726	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.7.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <2 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	4/73 (5.5)	10/71 (14.1)
	Response Rate (%) (SE) [b]	5.31 (2.642)	13.95 (4.155)
	95% CI for Response Rate	1.96, 13.61	7.59, 24.25
	Odds Ratio (95% CI) [b]	0.346 (0.100, 1.191)	
	P-value	0.0922	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.7.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <2 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	2/82 (2.4)	8/91 (8.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.277 (0.061, 1.269)	
	P-value	0.0984	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.259 (0.053, 1.259)	
	P-value	0.0941	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.064 (-0.131, 0.004)	
	P-value	0.0634	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	2/25 (8.0)	2/15 (13.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.600 (0.094, 3.825)	
	P-value	0.5889	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.565 (0.071, 4.500)	
	P-value	0.5899	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.053 (-0.256, 0.149)	
	P-value	0.6053	
	Test for interaction [b]	0.5234	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.7.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <2 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	2/57 (3.5)	3/50 (6.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.585 (0.102, 3.360)	
	P-value	0.5476	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.570 (0.091, 3.555)	
	P-value	0.5470	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.025 (-0.106, 0.056)	
	P-value	0.5483	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	2/50 (4.0)	7/56 (12.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.320 (0.070, 1.470)	
	P-value	0.1429	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.292 (0.058, 1.475)	
	P-value	0.1363	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.085 (-0.187, 0.017)	
	P-value	0.1032	
	Test for interaction [b]	0.6095	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.7.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <2 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	0/27 (0.0)	3/32 (9.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.168 (0.009, 3.122)	
	P-value	0.2318	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.153 (0.008, 3.104)	
	P-value	0.2217	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.094 (-0.195, 0.007)	
	P-value	0.0688	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	3/78 (3.8)	7/74 (9.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.407 (0.109, 1.514)	
	P-value	0.1797	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.383 (0.095, 1.540)	
	P-value	0.1764	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.056 (-0.135, 0.023)	
	P-value	0.1646	
	Test for interaction [b]	0.5851	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.7.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <2 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	1/30 (3.3)	1/19 (5.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.633 (0.042, 9.534)	
	P-value	0.7413	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.621 (0.037, 10.555)	
	P-value	0.7415	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.019 (-0.138, 0.100)	
	P-value	0.7510	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	3/65 (4.6)	9/72 (12.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.369 (0.104, 1.305)	
	P-value	0.1220	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.339 (0.088, 1.310)	
	P-value	0.1168	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.079 (-0.171, 0.013)	
	P-value	0.0925	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
	P-value	-	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
	P-value	-	
	Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
	P-value	-	
	Test for interaction [b]	0.7233	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.7.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	25/73 (34.2)	25/71 (35.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.973 (0.621, 1.522)	
	P-value	0.9032	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.958 (0.483, 1.903)	
	P-value	0.9032	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.010 (-0.165, 0.146)	
	P-value	0.9032	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.7.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	25/107 (23.4)	25/106 (23.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.991 (0.610, 1.609)	
	P-value	0.9697	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.988 (0.524, 1.862)	
	P-value	0.9697	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.002 (-0.116, 0.112)	
	P-value	0.9697	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.7.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	27/83 (32.5)	25/78 (32.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.015 (0.649, 1.588)	
	P-value	0.9482	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.022 (0.528, 1.980)	
	P-value	0.9482	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.005 (-0.140, 0.149)	
	P-value	0.9482	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.7.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	25/73 (34.2)	25/71 (35.2)
	Response Rate (%) (SE) [b]	34.07 (5.536)	34.53 (5.662)
	95% CI for Response Rate	24.16, 45.61	24.38, 46.31
	Odds Ratio (95% CI) [b]	0.980 (0.491, 1.954)	
	P-value	0.9540	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.7.3.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <4 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	22/82 (26.8)	23/91 (25.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.062 (0.642, 1.755)	
	P-value	0.8159	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.084 (0.549, 2.139)	
	P-value	0.8160	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.016 (-0.115, 0.147)	
	P-value	0.8161	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	3/25 (12.0)	2/15 (13.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.900 (0.169, 4.785)	
	P-value	0.9016	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.886 (0.130, 6.022)	
	P-value	0.9018	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.013 (-0.227, 0.201)	
	P-value	0.9028	
	Test for interaction [b]	0.8528	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.7.3.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <4 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	13/57 (22.8)	12/50 (24.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.950 (0.478, 1.888)	
	P-value	0.8843	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.936 (0.382, 2.294)	
	P-value	0.8843	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.012 (-0.173, 0.149)	
	P-value	0.8844	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	12/50 (24.0)	13/56 (23.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.034 (0.521, 2.052)	
	P-value	0.9242	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.045 (0.426, 2.563)	
	P-value	0.9242	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.008 (-0.154, 0.170)	
	P-value	0.9243	
	Test for interaction [b]	0.8649	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.7.3.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <4 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	7/27 (25.9)	8/32 (25.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.037 (0.432, 2.489)	
	P-value	0.9351	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.050 (0.324, 3.401)	
	P-value	0.9351	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.009 (-0.214, 0.232)	
	P-value	0.9352	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	17/78 (21.8)	17/74 (23.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.949 (0.525, 1.715)	
	P-value	0.8617	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.934 (0.436, 2.004)	
	P-value	0.8617	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.012 (-0.144, 0.121)	
	P-value	0.8617	
	Test for interaction [b]	0.8689	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.7.3.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Composite Psoriasis Disease Activity Index (CPDAI) <4 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	7/30 (23.3)	4/19 (21.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.108 (0.374, 3.283)	
	P-value	0.8527	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.141 (0.284, 4.582)	
	P-value	0.8522	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.023 (-0.215, 0.261)	
	P-value	0.8508	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	17/65 (26.2)	18/72 (25.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.046 (0.591, 1.853)	
	P-value	0.8771	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.063 (0.493, 2.291)	
	P-value	0.8771	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.012 (-0.135, 0.158)	
	P-value	0.8772	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	1/12 (8.3)	3/15 (20.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.417 (0.049, 3.513)	
	P-value	0.4209	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.364 (0.033, 4.035)	
	P-value	0.4100	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.117 (-0.372, 0.139)	
	P-value	0.3714	
	Test for interaction [b]	0.7012	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.8.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Minimal disease activity (MDA) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	40/95 (42.1)	42/94 (44.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.942 (0.680, 1.305)	
	P-value	0.7210	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.900 (0.506, 1.601)	
	P-value	0.7210	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.026 (-0.167, 0.116)	
	P-value	0.7208	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.8.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Minimal disease activity (MDA) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	40/107 (37.4)	42/106 (39.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.943 (0.672, 1.325)	
	P-value	0.7371	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.910 (0.524, 1.580)	
	P-value	0.7370	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.022 (-0.153, 0.108)	
	P-value	0.7369	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.8.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Minimal disease activity (MDA) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	42/106 (39.6)	43/106 (40.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.977 (0.703, 1.357)	
	P-value	0.8886	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.961 (0.555, 1.665)	
	P-value	0.8886	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.009 (-0.141, 0.123)	
	P-value	0.8885	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.8.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Minimal disease activity (MDA) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	40/95 (42.1)	42/94 (44.7)
	Response Rate (%) (SE) [b]	42.10 (5.045)	43.54 (5.106)
	95% CI for Response Rate	32.63, 52.19	33.90, 53.68
	Odds Ratio (95% CI) [b]	0.943 (0.530, 1.677)	
	P-value	0.8420	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.8.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Minimal disease activity (MDA) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	32/82 (39.0)	39/91 (42.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.911 (0.635, 1.305)	
	P-value	0.6099	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.853 (0.465, 1.567)	
	P-value	0.6090	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.038 (-0.185, 0.108)	
	P-value	0.6083	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	8/25 (32.0)	3/15 (20.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.600 (0.500, 5.116)	
	P-value	0.4280	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.882 (0.412, 8.596)	
	P-value	0.4144	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.120 (-0.153, 0.393)	
	P-value	0.3886	
	Test for interaction [b]	0.3608	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.8.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Minimal disease activity (MDA) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	19/57 (33.3)	15/50 (30.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.111 (0.634, 1.946)	
	P-value	0.7125	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.167 (0.515, 2.644)	
	P-value	0.7119	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.033 (-0.143, 0.210)	
	P-value	0.7111	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	21/50 (42.0)	27/56 (48.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.871 (0.570, 1.331)	
	P-value	0.5236	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.778 (0.361, 1.677)	
	P-value	0.5214	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.062 (-0.251, 0.127)	
	P-value	0.5200	
	Test for interaction [b]	0.4949	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.8.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Minimal disease activity (MDA) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	15/27 (55.6)	16/32 (50.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.111 (0.685, 1.802)	
	P-value	0.6694	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.250 (0.447, 3.494)	
	P-value	0.6705	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.056 (-0.200, 0.311)	
	P-value	0.6697	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	24/78 (30.8)	26/74 (35.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.876 (0.556, 1.380)	
	P-value	0.5673	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.821 (0.417, 1.616)	
	P-value	0.5671	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.044 (-0.193, 0.106)	
	P-value	0.5668	
	Test for interaction [b]	0.4754	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.8.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Response Rates of Minimal disease activity (MDA) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	13/30 (43.3)	6/19 (31.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.372 (0.630, 2.988)	
	P-value	0.4254	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.657 (0.495, 5.540)	
	P-value	0.4123	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.118 (-0.157, 0.392)	
	P-value	0.4006	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	26/65 (40.0)	30/72 (41.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.960 (0.641, 1.438)	
	P-value	0.8431	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.933 (0.472, 1.847)	
	P-value	0.8429	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.017 (-0.181, 0.148)	
	P-value	0.8429	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	1/12 (8.3)	6/15 (40.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.208 (0.029, 1.503)	
	P-value	0.1198	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.136 (0.014, 1.351)	
	P-value	0.0886	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.317 (-0.610, -0.024)	
	P-value	0.0342	
	Test for interaction [b]	0.2056	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.9.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	105	106
		Mean (SD)	6.035 (1.1488)	5.917 (1.2498)
	Month 12	N	95	93
		Mean (SD)	3.292 (1.3655)	3.199 (1.5595)
	Change from Baseline	N	93	93
		Mean (SD)	-2.722 (1.4290)	-2.657 (1.5573)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.065 (0.2192)	
	95% CI for Mean Difference		-0.494, 0.365	
	p-value (two sided)		0.7685	
	Hedge's g (SD)		-0.043 (0.1461)	
	95% CI for Hedge's g		-0.331, 0.245	
	p-value (two sided)		0.7688	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.9.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	93	93
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	-2.782 (0.1424)	-2.684 (0.1444)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-3.062, -2.502	-2.968, -2.400
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	-0.098 (0.1876)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-0.467, 0.271	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.6031	
	Hedge's g (SD) [a]	-0.070 (0.1461)	
	95% CI for Hedge's g	-0.359, 0.218	
	p-value (two sided)	0.6307	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.9.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	104	106
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	-2.566 (0.1334)	-2.510 (0.1322)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-2.828, -2.304	-2.770, -2.251
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	-0.056 (0.1879)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-0.425, 0.314	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.7674	
	Hedge's g (SD) [b]	-0.041 (0.1375)	
	95% CI for Hedge's g	-0.312, 0.230	
	p-value (two sided)	0.7675	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.9.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	80	91
		Mean (SD)	6.053 (1.1727)	5.877 (1.2420)
	Month 12	N	73	83
		Mean (SD)	3.270 (1.3654)	3.072 (1.4359)
	Change from Baseline	N	71	83
		Mean (SD)	-2.732 (1.4750)	-2.752 (1.4080)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.020 (0.2335)	
	95% CI for Mean Difference		-0.438, 0.478	
	p-value (two sided)		0.9320	
	Hedge's g (SD)		0.014 (0.1609)	
	95% CI for Hedge's g		-0.304, 0.332	
	p-value (two sided)		0.9318	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	5.975 (1.0897)	6.161 (1.3134)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	3.365 (1.3955)	4.257 (2.1640)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	-2.689 (1.3008)	-1.872 (2.4411)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.817 (0.8202)	
	95% CI for Mean Difference		-2.425, 0.791	
	p-value (two sided)		0.3192	
	Hedge's g (SD)		-0.462 (0.3762)	
	95% CI for Hedge's g		-1.230, 0.306	
	p-value (two sided)		0.2290	
	p-Value of interaction [a]		0.3264	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.9.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	55	50
		Mean (SD)	6.032 (1.1355)	5.944 (1.2798)
	Month 12	N	49	41
		Mean (SD)	3.249 (1.3436)	3.398 (1.5633)
	Change from Baseline	N	47	41
		Mean (SD)	-2.790 (1.4509)	-2.557 (1.6488)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.233 (0.3333)	
	95% CI for Mean Difference		-0.886, 0.420	
	p-value (two sided)		0.4842	
	Hedge's g (SD)		-0.149 (0.2121)	
	95% CI for Hedge's g		-0.571, 0.272	
	p-value (two sided)		0.4829	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	56
		Mean (SD)	6.038 (1.1749)	5.894 (1.2335)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	3.338 (1.4019)	3.043 (1.5537)
	Change from Baseline	N	46	52
		Mean (SD)	-2.652 (1.4189)	-2.737 (1.4927)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.084 (0.2943)	
	95% CI for Mean Difference		-0.492, 0.661	
	p-value (two sided)		0.7744	
	Hedge's g (SD)		0.057 (0.2009)	
	95% CI for Hedge's g		-0.341, 0.456	
	p-value (two sided)		0.7758	
	p-Value of interaction [a]		0.4752	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.9.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	4.566 (0.6846)	4.471 (0.7656)
	Month 12	N	24	29
		Mean (SD)	2.688 (0.9729)	2.471 (1.0134)
	Change from Baseline	N	24	29
		Mean (SD)	-1.841 (0.9524)	-1.970 (1.1762)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.128 (0.2924)	
	95% CI for Mean Difference		-0.445, 0.701	
	p-value (two sided)		0.6606	
	Hedge's g (SD)		0.117 (0.2721)	
	95% CI for Hedge's g		-0.429, 0.663	
	p-value (two sided)		0.6690	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	74
		Mean (SD)	6.543 (0.7789)	6.543 (0.8270)
	Month 12	N	69	64
		Mean (SD)	3.519 (1.4253)	3.529 (1.6556)
	Change from Baseline	N	69	64
		Mean (SD)	-3.028 (1.4446)	-2.969 (1.6156)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.059 (0.2665)	
	95% CI for Mean Difference		-0.582, 0.463	
	p-value (two sided)		0.8242	
	Hedge's g (SD)		-0.038 (0.1726)	
	95% CI for Hedge's g		-0.380, 0.303	
	p-value (two sided)		0.8239	
	p-Value of interaction [a]		0.6354	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.9.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	5.739 (1.3394)	5.717 (1.5896)
	Month 12	N	25	14
		Mean (SD)	2.985 (1.4657)	3.620 (2.2766)
	Change from Baseline	N	25	14
		Mean (SD)	-2.767 (1.9083)	-1.751 (2.0075)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-1.016 (0.6584)	
	95% CI for Mean Difference		-2.307, 0.274	
	p-value (two sided)		0.1226	
	Hedge's g (SD)		-0.512 (0.3321)	
	95% CI for Hedge's g		-1.185, 0.161	
	p-value (two sided)		0.1314	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	64	72
		Mean (SD)	6.247 (1.0541)	5.964 (1.2322)
	Month 12	N	60	66
		Mean (SD)	3.379 (1.3765)	3.130 (1.4020)
	Change from Baseline	N	59	66
		Mean (SD)	-2.835 (1.2454)	-2.811 (1.4382)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.024 (0.2401)	
	95% CI for Mean Difference		-0.494, 0.447	
	p-value (two sided)		0.9209	
	Hedge's g (SD)		-0.018 (0.1781)	
	95% CI for Hedge's g		-0.370, 0.335	
	p-value (two sided)		0.9217	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.9.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	11	15
		Mean (SD)	5.606 (0.8782)	5.945 (0.8364)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	3.536 (0.9723)	3.096 (1.4630)
	Change from Baseline	N	9	13
		Mean (SD)	-1.857 (0.6103)	-2.855 (1.3755)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.998 (0.4324)	
	95% CI for Mean Difference		0.151, 1.845	
	p-value (two sided)		0.0210	
	Hedge's g (SD)		0.847 (0.4362)	
	95% CI for Hedge's g		-0.063, 1.757	
	p-value (two sided)		0.0664	
	p-Value of interaction [a]		0.0241	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.9.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <2.4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	27/95 (28.4)	32/93 (34.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.826 (0.540, 1.263)	
	P-value	0.3779	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.757 (0.408, 1.404)	
	P-value	0.3770	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.060 (-0.192, 0.073)	
	P-value	0.3757	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.9.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <2.4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	27/107 (25.2)	32/106 (30.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.836 (0.540, 1.293)	
	P-value	0.4204	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.780 (0.428, 1.425)	
	P-value	0.4196	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.050 (-0.170, 0.070)	
	P-value	0.4185	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.9.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <2.4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	27/106 (25.5)	32/106 (30.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.844 (0.546, 1.304)	
	P-value	0.4447	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.790 (0.433, 1.444)	
	P-value	0.4440	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.047 (-0.168, 0.073)	
	P-value	0.4429	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.9.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <2.4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	27/95 (28.4)	32/93 (34.4)
	Response Rate (%) (SE) [b]	27.67 (4.604)	33.51 (4.913)
	95% CI for Response Rate	19.58, 37.54	24.64, 43.73
	Odds Ratio (95% CI) [b]	0.759 (0.406, 1.419)	
	P-value	0.3872	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.9.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <2.4 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	20/82 (24.4)	31/91 (34.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.716 (0.445, 1.153)	
	P-value	0.1692	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.624 (0.321, 1.214)	
	P-value	0.1649	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.097 (-0.231, 0.038)	
	P-value	0.1589	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	7/25 (28.0)	1/15 (6.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	4.200 (0.571, 30.883)	
	P-value	0.1586	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	5.444 (0.598, 49.562)	
	P-value	0.1326	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.213 (-0.003, 0.430)	
	P-value	0.0535	
	Test for interaction [b]	0.0838	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.9.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <2.4 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	15/57 (26.3)	13/50 (26.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.012 (0.535, 1.916)	
	P-value	0.9704	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.016 (0.428, 2.412)	
	P-value	0.9704	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.003 (-0.164, 0.170)	
	P-value	0.9704	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	12/50 (24.0)	19/56 (33.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.707 (0.383, 1.307)	
	P-value	0.2690	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.615 (0.262, 1.443)	
	P-value	0.2638	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.099 (-0.271, 0.072)	
	P-value	0.2563	
	Test for interaction [b]	0.4279	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.9.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <2.4 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	11/27 (40.7)	14/32 (43.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.931 (0.511, 1.699)	
	P-value	0.8162	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.884 (0.313, 2.495)	
	P-value	0.8158	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.030 (-0.283, 0.223)	
	P-value	0.8155	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	15/78 (19.2)	18/74 (24.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.791 (0.431, 1.451)	
	P-value	0.4480	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.741 (0.342, 1.606)	
	P-value	0.4473	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.051 (-0.182, 0.080)	
	P-value	0.4466	
	Test for interaction [b]	0.7041	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.9.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <2.4 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	10/30 (33.3)	6/19 (31.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.056 (0.459, 2.428)	
	P-value	0.8988	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.083 (0.317, 3.705)	
	P-value	0.8985	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.018 (-0.251, 0.286)	
	P-value	0.8981	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	16/65 (24.6)	22/72 (30.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.806 (0.465, 1.396)	
	P-value	0.4409	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.742 (0.349, 1.579)	
	P-value	0.4387	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.059 (-0.209, 0.090)	
	P-value	0.4355	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	1/12 (8.3)	4/15 (26.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.313 (0.040, 2.441)	
	P-value	0.2674	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.250 (0.024, 2.609)	
	P-value	0.2466	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.183 (-0.456, 0.090)	
	P-value	0.1881	
	Test for interaction [b]	0.5446	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.9.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <3.2 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	52/95 (54.7)	47/93 (50.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.083 (0.825, 1.421)	
	P-value	0.5649	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.184 (0.667, 2.099)	
	P-value	0.5644	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.042 (-0.101, 0.185)	
	P-value	0.5639	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.9.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <3.2 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	52/107 (48.6)	47/106 (44.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.096 (0.821, 1.463)	
	P-value	0.5338	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.187 (0.692, 2.035)	
	P-value	0.5334	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.043 (-0.091, 0.176)	
	P-value	0.5329	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.9.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <3.2 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	55/106 (51.9)	49/106 (46.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.122 (0.852, 1.478)	
	P-value	0.4108	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.255 (0.731, 2.151)	
	P-value	0.4100	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.057 (-0.078, 0.191)	
	P-value	0.4090	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.9.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <3.2 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	52/95 (54.7)	47/93 (50.5)
	Response Rate (%) (SE) [b]	54.78 (5.079)	49.46 (5.158)
	95% CI for Response Rate	44.75, 64.43	39.49, 59.47
	Odds Ratio (95% CI) [b]	1.238 (0.699, 2.191)	
	P-value	0.4634	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.9.3.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <3.2 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	41/82 (50.0)	44/91 (48.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.034 (0.764, 1.400)	
	P-value	0.8285	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.068 (0.588, 1.941)	
	P-value	0.8286	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.016 (-0.133, 0.166)	
	P-value	0.8285	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	11/25 (44.0)	3/15 (20.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	2.200 (0.729, 6.639)	
	P-value	0.1618	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	3.143 (0.707, 13.964)	
	P-value	0.1323	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.240 (-0.041, 0.521)	
	P-value	0.0939	
	Test for interaction [b]	0.1888	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.9.3.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <3.2 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	26/57 (45.6)	17/50 (34.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.342 (0.831, 2.166)	
	P-value	0.2293	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.628 (0.744, 3.564)	
	P-value	0.2228	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.116 (-0.068, 0.300)	
	P-value	0.2167	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	26/50 (52.0)	30/56 (53.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.971 (0.676, 1.393)	
	P-value	0.8716	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.939 (0.437, 2.016)	
	P-value	0.8715	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.016 (-0.206, 0.175)	
	P-value	0.8715	
	Test for interaction [b]	0.2857	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.9.3.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <3.2 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	20/27 (74.1)	21/32 (65.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.129 (0.807, 1.579)	
	P-value	0.4795	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.497 (0.484, 4.625)	
	P-value	0.4837	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.084 (-0.149, 0.318)	
	P-value	0.4777	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	31/78 (39.7)	26/74 (35.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.131 (0.749, 1.709)	
	P-value	0.5585	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.218 (0.630, 2.352)	
	P-value	0.5577	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.046 (-0.108, 0.200)	
	P-value	0.5568	
	Test for interaction [b]	0.9931	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.9.3.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) <3.2 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	17/30 (56.7)	6/19 (31.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.794 (0.863, 3.731)	
	P-value	0.1175	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.833 (0.847, 9.474)	
	P-value	0.0908	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.251 (-0.023, 0.525)	
	P-value	0.0728	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	31/65 (47.7)	34/72 (47.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.010 (0.710, 1.437)	
	P-value	0.9561	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.019 (0.521, 1.995)	
	P-value	0.9561	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.005 (-0.163, 0.172)	
	P-value	0.9561	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	4/12 (33.3)	7/15 (46.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.714 (0.272, 1.877)	
	P-value	0.4948	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.571 (0.119, 2.751)	
	P-value	0.4852	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.133 (-0.501, 0.234)	
	P-value	0.4767	
	Test for interaction [b]	0.2589	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.10.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Tender/painful joint count (68) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	20.523 (12.5813)	17.132 (11.1987)
	Month 12	N	95	94
		Mean (SD)	6.274 (7.6623)	5.809 (10.4955)
	Change from Baseline	N	95	94
		Mean (SD)	-14.242 (12.0898)	-10.883 (9.4355)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-3.359 (1.5766)	
	95% CI for Mean Difference		-6.449, -0.269	
	p-value (two sided)		0.0331	
	Hedge's g (SD)		-0.308 (0.1458)	
	95% CI for Hedge's g		-0.596, -0.021	
	p-value (two sided)		0.0357	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.10.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Tender/painful joint count (68) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	95	94
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	-14.338 (1.0087)	-11.562 (1.0298)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-16.322, -12.354	-13.587, -9.537
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	-2.776 (1.3565)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-5.445, -0.107	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.0416	
	Hedge's g (SD) [a]	-0.279 (0.1456)	
	95% CI for Hedge's g	-0.566, 0.008	
	p-value (two sided)	0.0568	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.10.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Tender/painful joint count (68) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	106
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	-12.980 (0.8782)	-11.680 (0.8862)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-14.706, -11.253	-13.422, -9.938
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	-1.300 (1.2498)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-3.757, 1.157	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.2988	
	Hedge's g (SD) [b]	-0.142 (0.1367)	
	95% CI for Hedge's g	-0.412, 0.127	
	p-value (two sided)	0.2992	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.10.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Tender/painful joint count (68) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	82	91
		Mean (SD)	19.817 (12.2617)	17.330 (11.2833)
	Month 12	N	73	84
		Mean (SD)	5.781 (7.4745)	5.774 (10.8154)
	Change from Baseline	N	73	84
		Mean (SD)	-13.849 (12.3048)	-10.833 (8.7617)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-3.016 (1.7286)	
	95% CI for Mean Difference		-6.404, 0.372	
	p-value (two sided)		0.0810	
	Hedge's g (SD)		-0.284 (0.1600)	
	95% CI for Hedge's g		-0.600, 0.032	
	p-value (two sided)		0.0776	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	22.840 (13.5790)	15.933 (10.9705)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	7.909 (8.2226)	6.100 (7.7093)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	-15.545 (11.5252)	-11.300 (14.5530)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-4.245 (5.2170)	
	95% CI for Mean Difference		-14.471, 5.980	
	p-value (two sided)		0.4158	
	Hedge's g (SD)		-0.331 (0.3740)	
	95% CI for Hedge's g		-1.095, 0.433	
	p-value (two sided)		0.3836	
	p-Value of interaction [a]		0.8230	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.10.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Tender/painful joint count (68) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	57	50
		Mean (SD)	19.719 (11.6768)	17.060 (10.4792)
	Month 12	N	49	42
		Mean (SD)	5.837 (6.2661)	6.690 (8.3300)
	Change from Baseline	N	49	42
		Mean (SD)	-13.816 (9.4178)	-10.810 (10.9928)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-3.007 (2.1650)	
	95% CI for Mean Difference		-7.250, 1.237	
	p-value (two sided)		0.1649	
	Hedge's g (SD)		-0.293 (0.2096)	
	95% CI for Hedge's g		-0.710, 0.123	
	p-value (two sided)		0.1656	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	56
		Mean (SD)	21.440 (13.6010)	17.196 (11.8987)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	6.739 (8.9627)	5.096 (11.9972)
	Change from Baseline	N	46	52
		Mean (SD)	-14.696 (14.5019)	-10.942 (8.0742)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-3.753 (2.4136)	
	95% CI for Mean Difference		-8.484, 0.977	
	p-value (two sided)		0.1199	
	Hedge's g (SD)		-0.323 (0.2021)	
	95% CI for Hedge's g		-0.724, 0.079	
	p-value (two sided)		0.1137	
	p-Value of interaction [a]		0.8179	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.10.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Tender/painful joint count (68) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	11.889 (6.2162)	11.125 (6.5439)
	Month 12	N	24	29
		Mean (SD)	4.125 (4.3470)	3.241 (5.6547)
	Change from Baseline	N	24	29
		Mean (SD)	-7.792 (5.1413)	-8.103 (4.8576)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.312 (1.3838)	
	95% CI for Mean Difference		-2.401, 3.024	
	p-value (two sided)		0.8217	
	Hedge's g (SD)		0.062 (0.2719)	
	95% CI for Hedge's g		-0.484, 0.608	
	p-value (two sided)		0.8217	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	74
		Mean (SD)	23.641 (12.9635)	19.730 (11.8128)
	Month 12	N	69	65
		Mean (SD)	7.203 (8.4324)	6.954 (11.9064)
	Change from Baseline	N	69	65
		Mean (SD)	-16.449 (13.1625)	-12.123 (10.6764)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-4.326 (2.0651)	
	95% CI for Mean Difference		-8.374, -0.279	
	p-value (two sided)		0.0362	
	Hedge's g (SD)		-0.358 (0.1733)	
	95% CI for Hedge's g		-0.701, -0.015	
	p-value (two sided)		0.0408	
	p-Value of interaction [a]		0.0621	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.10.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Tender/painful joint count (68) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	15.967 (10.7719)	17.421 (12.5668)
	Month 12	N	25	14
		Mean (SD)	5.640 (6.8306)	7.500 (13.7715)
	Change from Baseline	N	25	14
		Mean (SD)	-9.160 (11.2201)	-8.786 (14.0065)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.374 (4.3645)	
	95% CI for Mean Difference		-8.928, 8.180	
	p-value (two sided)		0.9317	
	Hedge's g (SD)		-0.030 (0.3270)	
	95% CI for Hedge's g		-0.692, 0.633	
	p-value (two sided)		0.9277	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	65	72
		Mean (SD)	22.308 (12.7817)	16.417 (10.3689)
	Month 12	N	60	67
		Mean (SD)	6.400 (7.8916)	5.731 (10.2788)
	Change from Baseline	N	60	67
		Mean (SD)	-16.133 (12.3391)	-10.567 (7.6836)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-5.566 (1.8490)	
	95% CI for Mean Difference		-9.190, -1.942	
	p-value (two sided)		0.0026	
	Hedge's g (SD)		-0.545 (0.1800)	
	95% CI for Hedge's g		-0.901, -0.189	
	p-value (two sided)		0.0030	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.10.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Tender/painful joint count (68) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	12	15
		Mean (SD)	22.250 (13.7915)	20.200 (13.3962)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	7.100 (8.8625)	4.385 (7.8479)
	Change from Baseline	N	10	13
		Mean (SD)	-15.600 (9.7548)	-14.769 (11.4321)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.831 (4.4237)	
	95% CI for Mean Difference		-9.501, 7.839	
	p-value (two sided)		0.8510	
	Hedge's g (SD)		-0.075 (0.4055)	
	95% CI for Hedge's g		-0.918, 0.769	
	p-value (two sided)		0.8560	
	p-Value of interaction [a]		0.3882	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.10.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Tender/painful joint count (68) <=1 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	27/107 (25.2)	48/106 (45.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.557 (0.378, 0.821)	
	P-value	0.0031	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.408 (0.228, 0.728)	
	P-value	0.0024	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.200 (-0.326, -0.075)	
	P-value	0.0017	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.11.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Tender/painful joint count (28) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	10.486 (6.2122)	9.358 (6.3083)
	Month 12	N	95	94
		Mean (SD)	3.421 (5.0330)	2.872 (5.1769)
	Change from Baseline	N	95	94
		Mean (SD)	-7.126 (6.3064)	-6.117 (5.4868)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-1.009 (0.8596)	
	95% CI for Mean Difference		-2.694, 0.675	
	p-value (two sided)		0.2403	
	Hedge's g (SD)		-0.170 (0.1452)	
	95% CI for Hedge's g		-0.456, 0.116	
	p-value (two sided)		0.2430	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.12.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (66) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	12.935 (9.8893)	9.830 (7.8794)
	Month 12	N	95	94
		Mean (SD)	2.663 (5.2361)	2.255 (4.2652)
	Change from Baseline	N	95	94
		Mean (SD)	-10.474 (9.4799)	-7.064 (5.7226)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-3.410 (1.1377)	
	95% CI for Mean Difference		-5.640, -1.180	
	p-value (two sided)		0.0027	
	Hedge's g (SD)		-0.433 (0.1466)	
	95% CI for Hedge's g		-0.722, -0.144	
	p-value (two sided)		0.0035	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.12.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (66) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	95	94
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	-9.753 (0.5220)	-7.771 (0.5329)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-10.780, -8.726	-8.820, -6.723
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	-1.982 (0.7027)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-3.366, -0.598	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.0052	
	Hedge's g (SD) [a]	-0.385 (0.1462)	
	95% CI for Hedge's g	-0.673, -0.096	
	p-value (two sided)	0.0092	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.12.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (66) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	106
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	-8.704 (0.4611)	-7.918 (0.4638)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-9.611, -7.798	-8.830, -7.006
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	-0.787 (0.6567)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-2.077, 0.504	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.2317	
	Hedge's g (SD) [b]	-0.164 (0.1368)	
	95% CI for Hedge's g	-0.434, 0.105	
	p-value (two sided)	0.2312	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.12.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (66) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	82	91
		Mean (SD)	12.805 (8.9766)	9.143 (5.7650)
	Month 12	N	73	84
		Mean (SD)	3.014 (5.6923)	1.929 (3.0529)
	Change from Baseline	N	73	84
		Mean (SD)	-9.781 (8.7309)	-7.131 (5.5075)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-2.650 (1.1855)	
	95% CI for Mean Difference		-4.973, -0.326	
	p-value (two sided)		0.0254	
	Hedge's g (SD)		-0.367 (0.1606)	
	95% CI for Hedge's g		-0.684, -0.050	
	p-value (two sided)		0.0237	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	13.360 (12.6388)	14.000 (15.1752)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	1.500 (3.1282)	5.000 (9.6264)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	-12.773 (11.5632)	-6.500 (7.6340)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-6.273 (3.4504)	
	95% CI for Mean Difference		-13.035, 0.490	
	p-value (two sided)		0.0691	
	Hedge's g (SD)		-0.580 (0.3788)	
	95% CI for Hedge's g		-1.354, 0.193	
	p-value (two sided)		0.1361	
	p-Value of interaction [a]		0.3207	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.12.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (66) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	57	50
		Mean (SD)	13.368 (10.8127)	10.940 (6.1193)
	Month 12	N	49	42
		Mean (SD)	2.653 (5.5398)	2.857 (5.1161)
	Change from Baseline	N	49	42
		Mean (SD)	-11.286 (10.4343)	-8.476 (6.5936)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-2.810 (1.8047)	
	95% CI for Mean Difference		-6.347, 0.728	
	p-value (two sided)		0.1195	
	Hedge's g (SD)		-0.314 (0.2098)	
	95% CI for Hedge's g		-0.731, 0.103	
	p-value (two sided)		0.1381	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	56
		Mean (SD)	12.440 (8.8020)	8.839 (9.1130)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	2.674 (4.9534)	1.769 (3.4048)
	Change from Baseline	N	46	52
		Mean (SD)	-9.609 (8.3732)	-5.923 (4.6688)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-3.686 (1.3940)	
	95% CI for Mean Difference		-6.418, -0.953	
	p-value (two sided)		0.0082	
	Hedge's g (SD)		-0.549 (0.2046)	
	95% CI for Hedge's g		-0.955, -0.142	
	p-value (two sided)		0.0086	
	p-Value of interaction [a]		0.7008	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.12.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (66) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	7.222 (4.3970)	6.719 (4.2063)
	Month 12	N	24	29
		Mean (SD)	2.083 (4.7266)	1.034 (1.6793)
	Change from Baseline	N	24	29
		Mean (SD)	-5.292 (2.9559)	-5.724 (4.4793)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.432 (1.0276)	
	95% CI for Mean Difference		-1.582, 2.446	
	p-value (two sided)		0.6739	
	Hedge's g (SD)		0.110 (0.2721)	
	95% CI for Hedge's g		-0.436, 0.656	
	p-value (two sided)		0.6872	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	74
		Mean (SD)	15.013 (10.5664)	11.176 (8.7011)
	Month 12	N	69	65
		Mean (SD)	2.942 (5.4715)	2.800 (4.9219)
	Change from Baseline	N	69	65
		Mean (SD)	-12.319 (10.3930)	-7.662 (6.1346)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-4.657 (1.4644)	
	95% CI for Mean Difference		-7.527, -1.787	
	p-value (two sided)		0.0015	
	Hedge's g (SD)		-0.539 (0.1750)	
	95% CI for Hedge's g		-0.885, -0.193	
	p-value (two sided)		0.0025	
	p-Value of interaction [a]		0.0044	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.12.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (66) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	13.333 (13.7824)	13.789 (14.0340)
	Month 12	N	25	14
		Mean (SD)	2.560 (4.5559)	5.429 (8.7768)
	Change from Baseline	N	25	14
		Mean (SD)	-11.480 (13.6263)	-5.429 (7.1222)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-6.051 (3.3242)	
	95% CI for Mean Difference		-12.567, 0.464	
	p-value (two sided)		0.0687	
	Hedge's g (SD)		-0.504 (0.3319)	
	95% CI for Hedge's g		-1.177, 0.168	
	p-value (two sided)		0.1373	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	65	72
		Mean (SD)	13.031 (8.4168)	8.944 (5.6466)
	Month 12	N	60	67
		Mean (SD)	2.800 (5.8680)	1.403 (2.1324)
	Change from Baseline	N	60	67
		Mean (SD)	-10.200 (7.9720)	-7.657 (5.3755)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-2.543 (1.2209)	
	95% CI for Mean Difference		-4.936, -0.150	
	p-value (two sided)		0.0372	
	Hedge's g (SD)		-0.376 (0.1782)	
	95% CI for Hedge's g		-0.729, -0.023	
	p-value (two sided)		0.0370	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.12.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (66) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	12	15
		Mean (SD)	11.417 (5.1427)	9.067 (4.9780)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	2.100 (2.1833)	3.231 (3.9614)
	Change from Baseline	N	10	13
		Mean (SD)	-9.600 (4.7656)	-5.769 (5.7468)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-3.831 (2.1935)	
	95% CI for Mean Difference		-8.130, 0.468	
	p-value (two sided)		0.0807	
	Hedge's g (SD)		-0.690 (0.4180)	
	95% CI for Hedge's g		-1.560, 0.179	
	p-value (two sided)		0.1135	
	p-Value of interaction [a]		0.5755	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.12.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Swollen joint count (66) <=1 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	62/107 (57.9)	60/106 (56.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.024 (0.812, 1.291)	
	P-value	0.8433	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.056 (0.614, 1.818)	
	P-value	0.8433	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.013 (-0.119, 0.146)	
	P-value	0.8433	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.13.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (28) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	7.495 (5.6022)	6.057 (4.6982)
	Month 12	N	95	94
		Mean (SD)	1.579 (3.7033)	1.638 (3.2124)
	Change from Baseline	N	95	94
		Mean (SD)	-6.137 (5.7401)	-4.053 (4.3512)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-2.084 (0.7404)	
	95% CI for Mean Difference		-3.535, -0.632	
	p-value (two sided)		0.0049	
	Hedge's g (SD)		-0.407 (0.1464)	
	95% CI for Hedge's g		-0.696, -0.118	
	p-value (two sided)		0.0060	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.13.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (28) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	95	94
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	-5.682 (0.3555)	-4.417 (0.3621)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-6.381, -4.983	-5.129, -3.705
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	-1.265 (0.4790)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-2.208, -0.323	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.0087	
	Hedge's g (SD) [a]	-0.361 (0.1461)	
	95% CI for Hedge's g	-0.650, -0.073	
	p-value (two sided)	0.0143	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.13.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (28) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	106
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	-5.082 (0.3078)	-4.509 (0.3091)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-5.687, -4.477	-5.117, -3.901
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	-0.573 (0.4374)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-1.433, 0.287	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.1912	
	Hedge's g (SD) [b]	-0.179 (0.1368)	
	95% CI for Hedge's g	-0.449, 0.090	
	p-value (two sided)	0.1916	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.13.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (28) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	82	91
		Mean (SD)	7.354 (5.5430)	5.538 (4.2145)
	Month 12	N	73	84
		Mean (SD)	1.795 (4.0789)	1.405 (2.4939)
	Change from Baseline	N	73	84
		Mean (SD)	-5.616 (5.7316)	-3.917 (4.1076)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-1.700 (0.8068)	
	95% CI for Mean Difference		-3.281, -0.119	
	p-value (two sided)		0.0351	
	Hedge's g (SD)		-0.343 (0.1604)	
	95% CI for Hedge's g		-0.660, -0.026	
	p-value (two sided)		0.0340	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	7.960 (5.8842)	9.200 (6.2473)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	0.864 (1.9098)	3.600 (6.6700)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	-7.864 (5.5489)	-5.200 (6.1968)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-2.664 (2.2890)	
	95% CI for Mean Difference		-7.150, 1.823	
	p-value (two sided)		0.2446	
	Hedge's g (SD)		-0.451 (0.3760)	
	95% CI for Hedge's g		-1.219, 0.316	
	p-value (two sided)		0.2393	
	p-Value of interaction [a]		0.6913	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.13.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (28) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	57	50
		Mean (SD)	7.772 (6.2622)	7.100 (3.9654)
	Month 12	N	49	42
		Mean (SD)	1.714 (4.1833)	2.190 (3.7885)
	Change from Baseline	N	49	42
		Mean (SD)	-6.429 (6.5288)	-4.976 (4.4200)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-1.452 (1.1554)	
	95% CI for Mean Difference		-3.717, 0.812	
	p-value (two sided)		0.2088	
	Hedge's g (SD)		-0.255 (0.2094)	
	95% CI for Hedge's g		-0.671, 0.161	
	p-value (two sided)		0.2271	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	56
		Mean (SD)	7.180 (4.7839)	5.125 (5.1241)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	1.435 (3.1528)	1.192 (2.6125)
	Change from Baseline	N	46	52
		Mean (SD)	-5.826 (4.8134)	-3.308 (4.1893)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-2.518 (0.9172)	
	95% CI for Mean Difference		-4.316, -0.721	
	p-value (two sided)		0.0060	
	Hedge's g (SD)		-0.556 (0.2047)	
	95% CI for Hedge's g		-0.963, -0.150	
	p-value (two sided)		0.0078	
	p-Value of interaction [a]		0.4699	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.13.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (28) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	4.370 (2.8440)	4.594 (3.6971)
	Month 12	N	24	29
		Mean (SD)	1.167 (3.5098)	0.793 (1.5441)
	Change from Baseline	N	24	29
		Mean (SD)	-3.333 (4.0931)	-3.690 (3.8369)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.356 (1.0980)	
	95% CI for Mean Difference		-1.796, 2.508	
	p-value (two sided)		0.7456	
	Hedge's g (SD)		0.089 (0.2720)	
	95% CI for Hedge's g		-0.457, 0.635	
	p-value (two sided)		0.7455	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	74
		Mean (SD)	8.679 (5.9205)	6.689 (4.9599)
	Month 12	N	69	65
		Mean (SD)	1.768 (3.8239)	2.015 (3.6721)
	Change from Baseline	N	69	65
		Mean (SD)	-7.188 (5.9663)	-4.215 (4.5808)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-2.973 (0.9158)	
	95% CI for Mean Difference		-4.768, -1.178	
	p-value (two sided)		0.0012	
	Hedge's g (SD)		-0.554 (0.1752)	
	95% CI for Hedge's g		-0.900, -0.207	
	p-value (two sided)		0.0020	
	p-Value of interaction [a]		0.0199	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.13.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (28) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	7.833 (6.7777)	9.316 (6.9925)
	Month 12	N	25	14
		Mean (SD)	1.360 (2.8414)	4.071 (5.9931)
	Change from Baseline	N	25	14
		Mean (SD)	-7.080 (6.7757)	-3.571 (6.4773)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-3.509 (2.1985)	
	95% CI for Mean Difference		-7.817, 0.800	
	p-value (two sided)		0.1105	
	Hedge's g (SD)		-0.515 (0.3321)	
	95% CI for Hedge's g		-1.188, 0.158	
	p-value (two sided)		0.1295	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	65	72
		Mean (SD)	7.369 (5.2843)	5.194 (3.7591)
	Month 12	N	60	67
		Mean (SD)	1.750 (4.2571)	0.955 (1.7618)
	Change from Baseline	N	60	67
		Mean (SD)	-5.650 (5.4798)	-4.313 (3.6606)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-1.337 (0.8369)	
	95% CI for Mean Difference		-2.977, 0.304	
	p-value (two sided)		0.1103	
	Hedge's g (SD)		-0.288 (0.1776)	
	95% CI for Hedge's g		-0.640, 0.063	
	p-value (two sided)		0.1071	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.13.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Swollen joint count (28) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	12	15
		Mean (SD)	7.333 (4.2923)	6.067 (3.5750)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	1.100 (1.5239)	2.538 (3.6882)
	Change from Baseline	N	10	13
		Mean (SD)	-6.700 (4.5228)	-3.231 (5.1178)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-3.469 (2.0150)	
	95% CI for Mean Difference		-7.419, 0.480	
	p-value (two sided)		0.0851	
	Hedge's g (SD)		-0.686 (0.4178)	
	95% CI for Hedge's g		-1.555, 0.183	
	p-value (two sided)		0.1154	
	p-Value of interaction [a]		0.4513	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.2.14.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Evaluation of Dactylitis (0-60) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	106	106
		Mean (SD)	5.236 (7.5575)	4.387 (6.7663)
	Month 12	N	95	94
		Mean (SD)	0.884 (3.0383)	0.904 (3.6869)
	Change from Baseline	N	94	94
		Mean (SD)	-4.277 (6.7988)	-2.936 (5.4335)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-1.340 (0.8977)	
	95% CI for Mean Difference		-3.100, 0.419	
	p-value (two sided)		0.1354	
	Hedge's g (SD)		-0.217 (0.1457)	
	95% CI for Hedge's g		-0.504, 0.071	
	p-value (two sided)		0.1382	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.15.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Leeds Enthesitis Index (LEI) (0-6) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	1.785 (1.6656)	1.623 (1.4439)
	Month 12	N	95	94
		Mean (SD)	0.600 (1.1975)	0.532 (1.0442)
	Change from Baseline	N	95	94
		Mean (SD)	-1.168 (1.6609)	-1.064 (1.2768)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.105 (0.2154)	
	95% CI for Mean Difference		-0.527, 0.318	
	p-value (two sided)		0.6272	
	Hedge's g (SD)		-0.070 (0.1449)	
	95% CI for Hedge's g		-0.356, 0.216	
	p-value (two sided)		0.6284	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.2.16.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement =100% (PASI100) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	29/73 (39.7)	21/70 (30.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.324 (0.839, 2.089)	
	P-value	0.2274	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.538 (0.769, 3.077)	
	P-value	0.2239	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.097 (-0.058, 0.253)	
	P-value	0.2197	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.16.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement =100% (PASI100) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	29/107 (27.1)	21/106 (19.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.368 (0.835, 2.240)	
	P-value	0.2130	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.505 (0.793, 2.855)	
	P-value	0.2108	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.073 (-0.040, 0.186)	
	P-value	0.2074	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.16.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement =100% (PASI100) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	30/81 (37.0)	22/76 (28.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.279 (0.814, 2.011)	
	P-value	0.2857	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.444 (0.739, 2.822)	
	P-value	0.2827	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.081 (-0.066, 0.227)	
	P-value	0.2791	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.16.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement =100% (PASI100) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	29/73 (39.7)	21/70 (30.0)
	Response Rate (%) (SE) [b]	39.43 (5.695)	29.92 (5.472)
	95% CI for Response Rate	28.96, 50.98	20.36, 41.61
	Odds Ratio (95% CI) [b]	1.525 (0.762, 3.054)	
	P-value	0.2329	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.16.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement =100% (PASI100) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	22/82 (26.8)	19/91 (20.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.285 (0.752, 2.197)	
	P-value	0.3596	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.389 (0.688, 2.806)	
	P-value	0.3591	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.060 (-0.068, 0.187)	
	P-value	0.3591	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	7/25 (28.0)	2/15 (13.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	2.100 (0.500, 8.821)	
	P-value	0.3110	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.528 (0.450, 14.199)	
	P-value	0.2923	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.147 (-0.099, 0.393)	
	P-value	0.2428	
	Test for interaction [b]	0.5282	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.16.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement =100% (PASI100) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	16/57 (28.1)	10/50 (20.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.404 (0.702, 2.806)	
	P-value	0.3376	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.561 (0.633, 3.848)	
	P-value	0.3333	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.081 (-0.080, 0.242)	
	P-value	0.3257	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	13/50 (26.0)	11/56 (19.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.324 (0.653, 2.683)	
	P-value	0.4367	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.437 (0.577, 3.582)	
	P-value	0.4362	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.064 (-0.096, 0.224)	
	P-value	0.4362	
	Test for interaction [b]	0.9076	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.16.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement =100% (PASI100) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	7/27 (25.9)	7/32 (21.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.185 (0.475, 2.956)	
	P-value	0.7156	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.250 (0.376, 4.156)	
	P-value	0.7158	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.041 (-0.178, 0.259)	
	P-value	0.7166	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	21/78 (26.9)	14/74 (18.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.423 (0.784, 2.585)	
	P-value	0.2466	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.579 (0.733, 3.401)	
	P-value	0.2433	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.080 (-0.053, 0.213)	
	P-value	0.2377	
	Test for interaction [b]	0.7425	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.16.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement =100% (PASI100) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	10/30 (33.3)	2/19 (10.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	3.167 (0.777, 12.909)	
	P-value	0.1079	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	4.250 (0.816, 22.132)	
	P-value	0.0857	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.228 (0.010, 0.446)	
	P-value	0.0403	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	19/65 (29.2)	17/72 (23.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.238 (0.706, 2.171)	
	P-value	0.4564	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.336 (0.623, 2.865)	
	P-value	0.4562	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.056 (-0.092, 0.204)	
	P-value	0.4562	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	0/12 (0.0)	2/15 (13.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.246 (0.013, 4.688)	
	P-value	0.3512	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.216 (0.009, 4.952)	
	P-value	0.3376	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.133 (-0.305, 0.039)	
	P-value	0.1287	
	Test for interaction [b]	0.2480	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.16.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement >=75% (PASI75) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	46/73 (63.0)	43/70 (61.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.026 (0.794, 1.325)	
	P-value	0.8451	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.070 (0.544, 2.104)	
	P-value	0.8450	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.016 (-0.143, 0.175)	
	P-value	0.8450	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.16.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement >=75% (PASI75) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	46/107 (43.0)	43/106 (40.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.060 (0.772, 1.456)	
	P-value	0.7199	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.105 (0.641, 1.905)	
	P-value	0.7198	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.024 (-0.108, 0.157)	
	P-value	0.7197	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.16.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement >=75% (PASI75) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	47/81 (58.0)	44/76 (57.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.002 (0.768, 1.308)	
	P-value	0.9868	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.005 (0.533, 1.895)	
	P-value	0.9868	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.001 (-0.153, 0.156)	
	P-value	0.9868	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.16.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement >=75% (PASI75) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	46/73 (63.0)	43/70 (61.4)
	Response Rate (%) (SE) [b]	62.06 (5.665)	60.72 (5.849)
	95% CI for Response Rate	50.49, 72.41	48.85, 71.45
	Odds Ratio (95% CI) [b]	1.058 (0.539, 2.078)	
	P-value	0.8691	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.16.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement >=75% (PASI75) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	37/82 (45.1)	40/91 (44.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.027 (0.736, 1.432)	
	P-value	0.8775	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.048 (0.575, 1.911)	
	P-value	0.8776	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.012 (-0.137, 0.160)	
	P-value	0.8776	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	9/25 (36.0)	3/15 (20.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.800 (0.576, 5.623)	
	P-value	0.3118	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.250 (0.499, 10.143)	
	P-value	0.2912	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.160 (-0.116, 0.436)	
	P-value	0.2565	
	Test for interaction [b]	0.3488	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.16.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement >=75% (PASI75) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	25/57 (43.9)	22/50 (44.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.997 (0.649, 1.531)	
	P-value	0.9884	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.994 (0.463, 2.137)	
	P-value	0.9884	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.001 (-0.190, 0.187)	
	P-value	0.9884	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	21/50 (42.0)	21/56 (37.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.120 (0.700, 1.791)	
	P-value	0.6361	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.207 (0.553, 2.632)	
	P-value	0.6365	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.045 (-0.142, 0.232)	
	P-value	0.6363	
	Test for interaction [b]	0.7193	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.16.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement >=75% (PASI75) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	9/27 (33.3)	10/32 (31.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.067 (0.509, 2.237)	
	P-value	0.8644	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.100 (0.368, 3.288)	
	P-value	0.8645	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.021 (-0.219, 0.260)	
	P-value	0.8647	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	35/78 (44.9)	33/74 (44.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.006 (0.707, 1.433)	
	P-value	0.9726	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.011 (0.533, 1.917)	
	P-value	0.9726	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.003 (-0.155, 0.161)	
	P-value	0.9726	
	Test for interaction [b]	0.8887	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.16.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) Improvement >=75% (PASI75) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	14/30 (46.7)	5/19 (26.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.773 (0.762, 4.124)	
	P-value	0.1834	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.450 (0.703, 8.533)	
	P-value	0.1593	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.204 (-0.063, 0.470)	
	P-value	0.1346	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	29/65 (44.6)	34/72 (47.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.945 (0.656, 1.361)	
	P-value	0.7602	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.900 (0.459, 1.765)	
	P-value	0.7599	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.026 (-0.193, 0.141)	
	P-value	0.7597	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	3/12 (25.0)	4/15 (26.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.938 (0.258, 3.406)	
	P-value	0.9219	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.917 (0.161, 5.207)	
	P-value	0.9218	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.017 (-0.348, 0.315)	
	P-value	0.9216	
	Test for interaction [b]	0.3958	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.17.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement =100% (NAPSI100) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	40/73 (54.8)	44/79 (55.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.984 (0.739, 1.310)	
	P-value	0.9111	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.964 (0.508, 1.828)	
	P-value	0.9111	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.009 (-0.167, 0.149)	
	P-value	0.9111	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.17.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement =100% (NAPSI100) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	40/107 (37.4)	44/106 (41.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.901 (0.645, 1.257)	
	P-value	0.5383	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.841 (0.485, 1.458)	
	P-value	0.5380	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.041 (-0.172, 0.090)	
	P-value	0.5375	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.17.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement =100% (NAPSI100) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	42/79 (53.2)	46/86 (53.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.994 (0.747, 1.323)	
	P-value	0.9668	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.987 (0.535, 1.821)	
	P-value	0.9668	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.003 (-0.156, 0.149)	
	P-value	0.9668	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.17.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement =100% (NAPSI100) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	40/73 (54.8)	44/79 (55.7)
	Response Rate (%) (SE) [b]	54.65 (5.830)	55.65 (5.615)
	95% CI for Response Rate	43.16, 65.66	44.52, 66.23
	Odds Ratio (95% CI) [b]	0.960 (0.505, 1.826)	
	P-value	0.9016	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.17.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement =100% (NAPSI100) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	34/82 (41.5)	39/91 (42.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.967 (0.682, 1.373)	
	P-value	0.8531	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.944 (0.516, 1.729)	
	P-value	0.8530	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.014 (-0.161, 0.133)	
	P-value	0.8529	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	6/25 (24.0)	5/15 (33.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.720 (0.265, 1.956)	
	P-value	0.5194	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.632 (0.154, 2.593)	
	P-value	0.5237	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.093 (-0.385, 0.198)	
	P-value	0.5302	
	Test for interaction [b]	0.5838	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.17.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement =100% (NAPSI100) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	19/57 (33.3)	24/50 (48.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.694 (0.435, 1.108)	
	P-value	0.1259	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.542 (0.248, 1.184)	
	P-value	0.1242	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.147 (-0.331, 0.038)	
	P-value	0.1198	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	21/50 (42.0)	20/56 (35.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.176 (0.728, 1.899)	
	P-value	0.5072	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.303 (0.595, 2.854)	
	P-value	0.5075	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.063 (-0.123, 0.249)	
	P-value	0.5069	
	Test for interaction [b]	0.1227	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.17.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement =100% (NAPSI100) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	11/27 (40.7)	13/32 (40.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.003 (0.540, 1.861)	
	P-value	0.9928	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.005 (0.354, 2.850)	
	P-value	0.9928	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.001 (-0.250, 0.253)	
	P-value	0.9928	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	28/78 (35.9)	31/74 (41.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.857 (0.574, 1.278)	
	P-value	0.4492	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.777 (0.404, 1.493)	
	P-value	0.4488	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.060 (-0.215, 0.095)	
	P-value	0.4479	
	Test for interaction [b]	0.6756	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.17.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement =100% (NAPSI100) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	11/30 (36.7)	5/19 (26.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.393 (0.574, 3.384)	
	P-value	0.4637	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.621 (0.459, 5.730)	
	P-value	0.4533	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.104 (-0.159, 0.366)	
	P-value	0.4397	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	25/65 (38.5)	34/72 (47.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.814 (0.550, 1.206)	
	P-value	0.3057	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.699 (0.354, 1.380)	
	P-value	0.3018	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.088 (-0.253, 0.078)	
	P-value	0.2986	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	4/12 (33.3)	5/15 (33.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.000 (0.342, 2.926)	
	P-value	1.0000	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.000 (0.200, 5.004)	
	P-value	1.0000	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.000 (-0.358, 0.358)	
	P-value	1.0000	
	Test for interaction [b]	0.5411	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.17.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement >=75% (NAPSI75) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	44/73 (60.3)	46/79 (58.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.035 (0.795, 1.348)	
	P-value	0.7975	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.088 (0.569, 2.080)	
	P-value	0.7976	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.020 (-0.136, 0.177)	
	P-value	0.7975	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.17.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement >=75% (NAPSI75) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	44/107 (41.1)	46/106 (43.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.948 (0.692, 1.297)	
	P-value	0.7369	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.911 (0.529, 1.569)	
	P-value	0.7369	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.023 (-0.155, 0.110)	
	P-value	0.7368	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.17.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement >=75% (NAPSI75) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	47/79 (59.5)	48/86 (55.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.066 (0.821, 1.385)	
	P-value	0.6325	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.163 (0.626, 2.159)	
	P-value	0.6329	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.037 (-0.114, 0.188)	
	P-value	0.6324	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.17.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement >=75% (NAPSI75) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	44/73 (60.3)	46/79 (58.2)
	Response Rate (%) (SE) [b]	60.58 (5.726)	58.06 (5.581)
	95% CI for Response Rate	48.97, 71.10	46.88, 68.47
	Odds Ratio (95% CI) [b]	1.110 (0.579, 2.129)	
	P-value	0.7532	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.2.17.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement >=75% (NAPSI75) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	38/82 (46.3)	41/91 (45.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.029 (0.743, 1.424)	
	P-value	0.8652	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.053 (0.579, 1.917)	
	P-value	0.8653	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.013 (-0.136, 0.162)	
	P-value	0.8653	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	6/25 (24.0)	5/15 (33.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.720 (0.265, 1.956)	
	P-value	0.5194	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.632 (0.154, 2.593)	
	P-value	0.5237	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.093 (-0.385, 0.198)	
	P-value	0.5302	
	Test for interaction [b]	0.5046	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.17.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement >=75% (NAPSI75) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	21/57 (36.8)	25/50 (50.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.737 (0.475, 1.142)	
	P-value	0.1724	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.583 (0.269, 1.263)	
	P-value	0.1715	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.132 (-0.318, 0.055)	
	P-value	0.1674	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	23/50 (46.0)	21/56 (37.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.227 (0.780, 1.928)	
	P-value	0.3759	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.420 (0.654, 3.084)	
	P-value	0.3760	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.085 (-0.103, 0.273)	
	P-value	0.3743	
	Test for interaction [b]	0.1127	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.17.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement >=75% (NAPSI75) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	11/27 (40.7)	13/32 (40.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.003 (0.540, 1.861)	
	P-value	0.9928	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.005 (0.354, 2.850)	
	P-value	0.9928	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.001 (-0.250, 0.253)	
	P-value	0.9928	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	32/78 (41.0)	33/74 (44.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.920 (0.637, 1.329)	
	P-value	0.6567	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.864 (0.454, 1.644)	
	P-value	0.6567	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.036 (-0.193, 0.122)	
	P-value	0.6565	
	Test for interaction [b]	0.8144	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.17.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI 0-80) Improvement >=75% (NAPSI75) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	14/30 (46.7)	5/19 (26.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.773 (0.762, 4.124)	
	P-value	0.1834	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.450 (0.703, 8.533)	
	P-value	0.1593	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.204 (-0.063, 0.470)	
	P-value	0.1346	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	26/65 (40.0)	36/72 (50.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.800 (0.549, 1.166)	
	P-value	0.2458	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.667 (0.338, 1.313)	
	P-value	0.2411	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.100 (-0.266, 0.066)	
	P-value	0.2374	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	4/12 (33.3)	5/15 (33.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.000 (0.342, 2.926)	
	P-value	1.0000	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.000 (0.200, 5.004)	
	P-value	1.0000	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.000 (-0.358, 0.358)	
	P-value	1.0000	
	Test for interaction [b]	0.2327	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.2.18.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Physician’s Global Assessment of Psoriatic Arthritis (PGA-PsA / VAS 0-100) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	106	106
		Mean (SD)	52.395 (21.2202)	52.208 (17.5188)
	Month 12	N	95	94
		Mean (SD)	16.347 (15.5541)	16.532 (17.4847)
	Change from Baseline	N	94	94
		Mean (SD)	-36.104 (24.9160)	-35.649 (22.7169)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.456 (3.4777)	
	95% CI for Mean Difference		-7.272, 6.361	
	p-value (two sided)		0.8958	
	Hedge's g (SD)		-0.019 (0.1453)	
	95% CI for Hedge's g		-0.306, 0.268	
	p-value (two sided)		0.8959	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	105
		Mean (SD)	55.742 (22.8479)	50.676 (21.6966)
	Month 12	N	96	94
		Mean (SD)	28.198 (23.2210)	28.117 (23.8953)
	Change from Baseline	N	96	93
		Mean (SD)	-27.484 (28.3120)	-21.323 (26.7566)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-6.161 (4.0060)	
	95% CI for Mean Difference		-14.013, 1.690	
	p-value (two sided)		0.1241	
	Hedge's g (SD)		-0.223 (0.1454)	
	95% CI for Hedge's g		-0.509, 0.064	
	p-value (two sided)		0.1273	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	96	93
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	-27.967 (2.3982)	-23.629 (2.4624)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-32.681, -23.254	-28.468, -18.789
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	-4.338 (3.2033)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-10.636, 1.960	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.1764	
	Hedge's g (SD) [a]	-0.183 (0.1452)	
	95% CI for Hedge's g	-0.469, 0.104	
	p-value (two sided)	0.2093	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	105
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	-24.616 (2.2083)	-22.352 (2.2304)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-28.957, -20.275	-26.737, -17.968
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	-2.263 (3.1438)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-8.443, 3.916	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.4720	
	Hedge's g (SD) [b]	-0.099 (0.1370)	
	95% CI for Hedge's g	-0.369, 0.171	
	p-value (two sided)	0.4719	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.1.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	82	90
		Mean (SD)	55.700 (22.5902)	51.322 (21.2982)
	Month 12	N	74	84
		Mean (SD)	27.284 (23.9306)	26.583 (23.1320)
	Change from Baseline	N	74	83
		Mean (SD)	-28.276 (26.5007)	-23.530 (25.4143)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-4.746 (4.1560)	
	95% CI for Mean Difference		-12.892, 3.400	
	p-value (two sided)		0.2535	
	Hedge's g (SD)		-0.182 (0.1594)	
	95% CI for Hedge's g		-0.497, 0.133	
	p-value (two sided)		0.2551	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	55.880 (24.1511)	46.800 (24.3815)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	31.273 (20.8742)	41.000 (27.5520)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	-24.818 (34.2812)	-3.000 (31.8678)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-21.818 (12.4489)	
	95% CI for Mean Difference		-46.217, 2.581	
	p-value (two sided)		0.0797	
	Hedge's g (SD)		-0.633 (0.3801)	
	95% CI for Hedge's g		-1.410, 0.143	
	p-value (two sided)		0.1060	
	p-Value of interaction [a]		0.1933	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.1.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	57	50
		Mean (SD)	56.394 (21.1057)	49.620 (21.1389)
	Month 12	N	50	42
		Mean (SD)	29.400 (24.5806)	29.762 (24.7167)
	Change from Baseline	N	50	42
		Mean (SD)	-26.909 (27.6849)	-18.571 (26.9327)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-8.337 (5.7096)	
	95% CI for Mean Difference		-19.528, 2.853	
	p-value (two sided)		0.1442	
	Hedge's g (SD)		-0.302 (0.2088)	
	95% CI for Hedge's g		-0.717, 0.112	
	p-value (two sided)		0.1510	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	55
		Mean (SD)	55.000 (24.8826)	51.636 (22.3419)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	26.891 (21.8421)	26.788 (23.3678)
	Change from Baseline	N	46	51
		Mean (SD)	-28.109 (29.2721)	-23.588 (26.6625)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-4.520 (5.7067)	
	95% CI for Mean Difference		-15.705, 6.664	
	p-value (two sided)		0.4283	
	Hedge's g (SD)		-0.161 (0.2021)	
	95% CI for Hedge's g		-0.562, 0.241	
	p-value (two sided)		0.4288	
	p-Value of interaction [a]		0.6364	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.1.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	43.053 (21.6672)	37.281 (19.3428)
	Month 12	N	25	29
		Mean (SD)	17.640 (13.9907)	19.034 (16.9547)
	Change from Baseline	N	25	29
		Mean (SD)	-24.257 (21.7663)	-17.241 (24.6991)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-7.016 (6.3235)	
	95% CI for Mean Difference		-19.410, 5.378	
	p-value (two sided)		0.2672	
	Hedge's g (SD)		-0.296 (0.2705)	
	95% CI for Hedge's g		-0.838, 0.247	
	p-value (two sided)		0.2795	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	73
		Mean (SD)	59.667 (21.8232)	56.548 (20.1039)
	Month 12	N	69	65
		Mean (SD)	31.841 (24.6246)	32.169 (25.4930)
	Change from Baseline	N	69	64
		Mean (SD)	-28.304 (30.5919)	-23.172 (27.6259)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-5.132 (5.0486)	
	95% CI for Mean Difference		-15.027, 4.763	
	p-value (two sided)		0.3093	
	Hedge's g (SD)		-0.175 (0.1729)	
	95% CI for Hedge's g		-0.517, 0.167	
	p-value (two sided)		0.3140	
	p-Value of interaction [a]		0.8159	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.1.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	55.114 (23.0184)	48.105 (27.4386)
	Month 12	N	26	14
		Mean (SD)	25.231 (25.7081)	32.071 (29.0714)
	Change from Baseline	N	26	14
		Mean (SD)	-30.132 (35.8762)	-7.857 (38.4465)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-22.275 (12.4533)	
	95% CI for Mean Difference		-46.683, 2.133	
	p-value (two sided)		0.0737	
	Hedge's g (SD)		-0.594 (0.3316)	
	95% CI for Hedge's g		-1.265, 0.078	
	p-value (two sided)		0.0814	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	65	72
		Mean (SD)	55.908 (22.6286)	50.889 (20.6395)
	Month 12	N	60	67
		Mean (SD)	27.733 (20.9825)	27.313 (22.5524)
	Change from Baseline	N	60	67
		Mean (SD)	-28.300 (26.3331)	-23.299 (23.4824)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-5.001 (4.4483)	
	95% CI for Mean Difference		-13.720, 3.717	
	p-value (two sided)		0.2609	
	Hedge's g (SD)		-0.200 (0.1771)	
	95% CI for Hedge's g		-0.550, 0.151	
	p-value (two sided)		0.2612	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.1.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	12	14
		Mean (SD)	56.417 (25.5466)	53.071 (19.5151)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	38.700 (28.6397)	28.000 (26.2742)
	Change from Baseline	N	10	12
		Mean (SD)	-15.700 (12.6846)	-26.000 (25.5699)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		10.300 (8.4009)	
	95% CI for Mean Difference		-6.165, 26.765	
	p-value (two sided)		0.2202	
	Hedge's g (SD)		0.477 (0.4181)	
	95% CI for Hedge's g		-0.395, 1.349	
	p-value (two sided)		0.2677	
	p-Value of interaction [a]		0.0787	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	54.669 (22.1330)	50.557 (22.9903)
	Month 12	N	96	94
		Mean (SD)	29.688 (24.7877)	28.426 (23.2043)
	Change from Baseline	N	96	94
		Mean (SD)	-24.912 (28.9747)	-20.989 (25.2942)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-3.923 (3.9435)	
	95% CI for Mean Difference		-11.652, 3.806	
	p-value (two sided)		0.3198	
	Hedge's g (SD)		-0.144 (0.1447)	
	95% CI for Hedge's g		-0.429, 0.142	
	p-value (two sided)		0.3224	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	96	94
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	-25.952 (2.3109)	-23.566 (2.3626)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-30.494, -21.410	-28.209, -18.923
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	-2.386 (3.0764)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-8.434, 3.662	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.4385	
	Hedge's g (SD) [a]	-0.104 (0.1446)	
	95% CI for Hedge's g	-0.390, 0.181	
	p-value (two sided)	0.4715	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	106
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	-22.576 (2.1289)	-21.658 (2.1410)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-26.761, -18.391	-25.867, -17.450
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	-0.918 (3.0223)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-6.859, 5.023	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.7616	
	Hedge's g (SD) [b]	-0.042 (0.1366)	
	95% CI for Hedge's g	-0.311, 0.228	
	p-value (two sided)	0.7615	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.2.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	82	91
		Mean (SD)	53.239 (21.6585)	50.516 (22.9992)
	Month 12	N	74	84
		Mean (SD)	29.297 (25.7052)	26.833 (22.1696)
	Change from Baseline	N	74	84
		Mean (SD)	-23.954 (26.8966)	-22.131 (23.5632)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-1.823 (4.0479)	
	95% CI for Mean Difference		-9.757, 6.111	
	p-value (two sided)		0.6525	
	Hedge's g (SD)		-0.072 (0.1587)	
	95% CI for Hedge's g		-0.386, 0.241	
	p-value (two sided)		0.6505	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	59.360 (23.4625)	50.800 (23.7403)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	31.000 (21.9154)	41.800 (28.4402)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	-28.136 (35.6228)	-11.400 (37.1011)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-16.736 (13.9760)	
	95% CI for Mean Difference		-44.129, 10.656	
	p-value (two sided)		0.2311	
	Hedge's g (SD)		-0.452 (0.3760)	
	95% CI for Hedge's g		-1.220, 0.316	
	p-value (two sided)		0.2385	
	p-Value of interaction [a]		0.3054	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.2.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	57	50
		Mean (SD)	57.624 (21.4152)	50.580 (22.6608)
	Month 12	N	50	42
		Mean (SD)	30.820 (25.8747)	28.071 (22.9840)
	Change from Baseline	N	50	42
		Mean (SD)	-26.412 (30.7304)	-20.976 (24.5997)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-5.436 (5.7702)	
	95% CI for Mean Difference		-16.745, 5.874	
	p-value (two sided)		0.3462	
	Hedge's g (SD)		-0.192 (0.2080)	
	95% CI for Hedge's g		-0.605, 0.222	
	p-value (two sided)		0.3590	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	56
		Mean (SD)	51.300 (22.6682)	50.536 (23.4854)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	28.457 (23.7727)	28.712 (23.6007)
	Change from Baseline	N	46	52
		Mean (SD)	-23.283 (27.1814)	-21.000 (26.0806)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-2.283 (5.3984)	
	95% CI for Mean Difference		-12.863, 8.298	
	p-value (two sided)		0.6724	
	Hedge's g (SD)		-0.085 (0.2009)	
	95% CI for Hedge's g		-0.484, 0.314	
	p-value (two sided)		0.6727	
	p-Value of interaction [a]		0.6899	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.2.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	41.127 (14.7199)	32.594 (19.1814)
	Month 12	N	25	29
		Mean (SD)	18.640 (17.1023)	18.483 (16.3437)
	Change from Baseline	N	25	29
		Mean (SD)	-21.017 (23.6269)	-12.897 (22.7067)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-8.121 (6.3331)	
	95% CI for Mean Difference		-20.533, 4.292	
	p-value (two sided)		0.1998	
	Hedge's g (SD)		-0.346 (0.2710)	
	95% CI for Hedge's g		-0.890, 0.198	
	p-value (two sided)		0.2075	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	74
		Mean (SD)	59.053 (22.6634)	58.324 (20.0350)
	Month 12	N	69	65
		Mean (SD)	33.536 (25.8449)	32.862 (24.5108)
	Change from Baseline	N	69	65
		Mean (SD)	-26.133 (30.7448)	-24.600 (25.7141)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-1.533 (4.8859)	
	95% CI for Mean Difference		-11.109, 8.043	
	p-value (two sided)		0.7537	
	Hedge's g (SD)		-0.054 (0.1719)	
	95% CI for Hedge's g		-0.394, 0.286	
	p-value (two sided)		0.7555	
	p-Value of interaction [a]		0.4102	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.2.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	53.386 (21.3821)	42.842 (25.8118)
	Month 12	N	26	14
		Mean (SD)	25.654 (27.4284)	28.714 (29.5932)
	Change from Baseline	N	26	14
		Mean (SD)	-26.523 (36.0389)	-9.429 (30.9111)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-17.094 (10.8721)	
	95% CI for Mean Difference		-38.403, 4.215	
	p-value (two sided)		0.1159	
	Hedge's g (SD)		-0.487 (0.3294)	
	95% CI for Hedge's g		-1.154, 0.179	
	p-value (two sided)		0.1472	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	65	72
		Mean (SD)	54.415 (23.2277)	51.458 (23.0174)
	Month 12	N	60	67
		Mean (SD)	29.950 (22.8046)	28.313 (21.7605)
	Change from Baseline	N	60	67
		Mean (SD)	-25.317 (27.2518)	-22.343 (23.7139)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-2.973 (4.5575)	
	95% CI for Mean Difference		-11.906, 5.959	
	p-value (two sided)		0.5141	
	Hedge's g (SD)		-0.116 (0.1768)	
	95% CI for Hedge's g		-0.466, 0.234	
	p-value (two sided)		0.5125	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.2.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	12	15
		Mean (SD)	59.250 (18.6651)	56.000 (17.4356)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	38.600 (29.1708)	28.692 (24.8910)
	Change from Baseline	N	10	13
		Mean (SD)	-18.300 (18.1172)	-26.462 (25.1350)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		8.162 (9.0234)	
	95% CI for Mean Difference		-9.524, 25.847	
	p-value (two sided)		0.3657	
	Hedge's g (SD)		0.351 (0.4087)	
	95% CI for Hedge's g		-0.499, 1.201	
	p-value (two sided)		0.3999	
	p-Value of interaction [a]		0.2014	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.3.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.22 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	70/96 (72.9)	55/94 (58.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.246 (1.011, 1.536)	
	P-value	0.0394	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.909 (1.038, 3.510)	
	P-value	0.0375	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.144 (0.011, 0.278)	
	P-value	0.0344	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.3.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.22 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	70/107 (65.4)	55/106 (51.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.261 (1.002, 1.586)	
	P-value	0.0476	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.754 (1.011, 3.044)	
	P-value	0.0457	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.135 (0.004, 0.266)	
	P-value	0.0429	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.3.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.22 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	74/103 (71.8)	59/101 (58.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.230 (1.003, 1.508)	
	P-value	0.0470	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.816 (1.013, 3.257)	
	P-value	0.0451	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.134 (0.005, 0.264)	
	P-value	0.0422	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.3.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.22 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	70/96 (72.9)	55/94 (58.5)
	Response Rate (%) (SE) [b]	72.09 (4.554)	58.00 (5.065)
	95% CI for Response Rate	62.36, 80.11	47.87, 67.50
	Odds Ratio (95% CI) [b]	1.871 (1.023, 3.420)	
	P-value	0.0419	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.3.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.22 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	55/82 (67.1)	51/91 (56.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.197 (0.944, 1.517)	
	P-value	0.1371	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.598 (0.860, 2.968)	
	P-value	0.1381	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.110 (-0.034, 0.254)	
	P-value	0.1334	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	15/25 (60.0)	4/15 (26.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	2.250 (0.916, 5.524)	
	P-value	0.0768	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	4.125 (1.021, 16.667)	
	P-value	0.0467	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.333 (0.038, 0.628)	
	P-value	0.0267	
	Test for interaction [b]	0.1702	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.3.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.22 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	37/57 (64.9)	26/50 (52.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.248 (0.900, 1.732)	
	P-value	0.1846	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.708 (0.785, 3.714)	
	P-value	0.1770	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.129 (-0.057, 0.315)	
	P-value	0.1732	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	33/50 (66.0)	29/56 (51.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.274 (0.924, 1.758)	
	P-value	0.1394	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.807 (0.824, 3.965)	
	P-value	0.1398	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.142 (-0.043, 0.328)	
	P-value	0.1329	
	Test for interaction [b]	0.9293	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.3.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.22 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	15/27 (55.6)	13/32 (40.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.368 (0.799, 2.342)	
	P-value	0.2540	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.827 (0.648, 5.150)	
	P-value	0.2544	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.149 (-0.104, 0.402)	
	P-value	0.2477	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	53/78 (67.9)	42/74 (56.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.197 (0.932, 1.538)	
	P-value	0.1592	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.615 (0.834, 3.130)	
	P-value	0.1554	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.112 (-0.041, 0.265)	
	P-value	0.1522	
	Test for interaction [b]	0.6578	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.3.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.22 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	20/30 (66.7)	8/19 (42.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.583 (0.882, 2.842)	
	P-value	0.1235	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.750 (0.840, 9.000)	
	P-value	0.0945	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.246 (-0.033, 0.524)	
	P-value	0.0842	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	44/65 (67.7)	39/72 (54.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.250 (0.953, 1.638)	
	P-value	0.1067	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.773 (0.883, 3.558)	
	P-value	0.1071	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.135 (-0.027, 0.297)	
	P-value	0.1013	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	6/12 (50.0)	8/15 (53.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.938 (0.448, 1.960)	
	P-value	0.8639	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.875 (0.191, 3.999)	
	P-value	0.8633	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.033 (-0.413, 0.346)	
	P-value	0.8632	
	Test for interaction [b]	0.5462	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.3.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.35 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	61/96 (63.5)	47/94 (50.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.271 (0.987, 1.636)	
	P-value	0.0630	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.743 (0.976, 3.112)	
	P-value	0.0604	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.135 (-0.004, 0.275)	
	P-value	0.0573	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.3.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.35 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	61/107 (57.0)	47/106 (44.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.286 (0.982, 1.683)	
	P-value	0.0674	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.665 (0.969, 2.861)	
	P-value	0.0651	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.127 (-0.007, 0.260)	
	P-value	0.0623	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.3.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.35 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	64/103 (62.1)	49/101 (48.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.281 (0.996, 1.646)	
	P-value	0.0535	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.741 (0.997, 3.041)	
	P-value	0.0511	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.136 (0.001, 0.271)	
	P-value	0.0483	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.3.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.35 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	61/96 (63.5)	47/94 (50.0)
	Response Rate (%) (SE) [b]	62.60 (4.911)	48.67 (5.128)
	95% CI for Response Rate	52.59, 71.65	38.79, 58.66
	Odds Ratio (95% CI) [b]	1.766 (0.992, 3.141)	
	P-value	0.0531	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.3.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.35 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	50/82 (61.0)	44/91 (48.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.261 (0.959, 1.659)	
	P-value	0.0970	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.669 (0.912, 3.056)	
	P-value	0.0970	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.126 (-0.021, 0.274)	
	P-value	0.0929	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	11/25 (44.0)	3/15 (20.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	2.200 (0.729, 6.639)	
	P-value	0.1618	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	3.143 (0.707, 13.964)	
	P-value	0.1323	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.240 (-0.041, 0.521)	
	P-value	0.0939	
	Test for interaction [b]	0.3274	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.3.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.35 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	34/57 (59.6)	22/50 (44.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.356 (0.928, 1.980)	
	P-value	0.1152	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.881 (0.872, 4.061)	
	P-value	0.1073	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.156 (-0.031, 0.344)	
	P-value	0.1019	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	27/50 (54.0)	25/56 (44.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.210 (0.821, 1.783)	
	P-value	0.3364	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.456 (0.677, 3.132)	
	P-value	0.3368	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.094 (-0.096, 0.283)	
	P-value	0.3340	
	Test for interaction [b]	0.6801	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.3.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.35 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	10/27 (37.0)	11/32 (34.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.077 (0.542, 2.140)	
	P-value	0.8313	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.123 (0.386, 3.270)	
	P-value	0.8315	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.027 (-0.219, 0.272)	
	P-value	0.8317	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	49/78 (62.8)	36/74 (48.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.291 (0.967, 1.725)	
	P-value	0.0837	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.784 (0.934, 3.406)	
	P-value	0.0797	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.142 (-0.015, 0.298)	
	P-value	0.0758	
	Test for interaction [b]	0.6307	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.3.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=0.35 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	19/30 (63.3)	6/19 (31.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	2.006 (0.980, 4.103)	
	P-value	0.0567	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	3.742 (1.105, 12.670)	
	P-value	0.0339	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.318 (0.047, 0.589)	
	P-value	0.0216	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	38/65 (58.5)	33/72 (45.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.276 (0.922, 1.764)	
	P-value	0.1411	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.663 (0.845, 3.273)	
	P-value	0.1407	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.126 (-0.040, 0.292)	
	P-value	0.1363	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	4/12 (33.3)	8/15 (53.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.625 (0.247, 1.584)	
	P-value	0.3218	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.438 (0.091, 2.106)	
	P-value	0.3025	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.200 (-0.567, 0.167)	
	P-value	0.2858	
	Test for interaction [b]	0.1496	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.4.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis and Arthritis (PGJS-GAPAPA-VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	61.994 (20.8996)	59.745 (23.8500)
	Month 12	N	96	94
		Mean (SD)	31.479 (25.4161)	31.915 (25.6350)
	Change from Baseline	N	96	94
		Mean (SD)	-30.952 (27.6919)	-26.628 (29.1817)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-4.324 (4.1288)	
	95% CI for Mean Difference		-12.416, 3.768	
	p-value (two sided)		0.2950	
	Hedge's g (SD)		-0.151 (0.1447)	
	95% CI for Hedge's g		-0.437, 0.134	
	p-value (two sided)		0.2967	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.

Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.4.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis and Arthritis (PGJS-GAPAPA-VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	96	94
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	-30.999 (2.4592)	-27.552 (2.5158)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-35.832, -26.165	-32.496, -22.608
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	-3.446 (3.2630)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-9.862, 2.969	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.2915	
	Hedge's g (SD) [a]	-0.142 (0.1447)	
	95% CI for Hedge's g	-0.427, 0.144	
	p-value (two sided)	0.3291	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.4.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis and Arthritis (PGJS-GAPAPA-VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	106
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	-28.348 (2.2277)	-26.279 (2.2371)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-32.727, -23.969	-30.677, -21.882
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	-2.069 (3.1580)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-8.277, 4.139	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.5127	
	Hedge's g (SD) [b]	-0.089 (0.1366)	
	95% CI for Hedge's g	-0.359, 0.180	
	p-value (two sided)	0.5132	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.4.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis and Arthritis (PGJS-GAPAPA-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	82	91
		Mean (SD)	61.785 (22.0060)	58.286 (24.0833)
	Month 12	N	74	84
		Mean (SD)	31.054 (25.7405)	30.202 (24.5371)
	Change from Baseline	N	74	84
		Mean (SD)	-30.951 (26.8463)	-27.202 (28.3067)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-3.748 (4.3907)	
	95% CI for Mean Difference		-12.354, 4.857	
	p-value (two sided)		0.3933	
	Hedge's g (SD)		-0.135 (0.1588)	
	95% CI for Hedge's g		-0.449, 0.179	
	p-value (two sided)		0.3967	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	62.680 (17.1506)	68.600 (20.9687)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	32.909 (24.8249)	46.300 (31.3193)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	-30.955 (31.0429)	-21.800 (37.1627)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-9.155 (13.4874)	
	95% CI for Mean Difference		-35.589, 17.280	
	p-value (two sided)		0.4973	
	Hedge's g (SD)		-0.270 (0.3733)	
	95% CI for Hedge's g		-1.033, 0.492	
	p-value (two sided)		0.4744	
	p-Value of interaction [a]		0.7031	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis and Arthritis (PGJS-GAPAPA-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	57	50
		Mean (SD)	63.884 (19.7565)	62.080 (23.6210)
	Month 12	N	50	42
		Mean (SD)	32.600 (27.2621)	32.024 (26.0876)
	Change from Baseline	N	50	42
		Mean (SD)	-32.267 (27.8171)	-29.357 (29.8049)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-2.910 (6.0520)	
	95% CI for Mean Difference		-14.772, 8.952	
	p-value (two sided)		0.6306	
	Hedge's g (SD)		-0.100 (0.2077)	
	95% CI for Hedge's g		-0.513, 0.312	
	p-value (two sided)		0.6299	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	56
		Mean (SD)	59.840 (22.1344)	57.661 (24.0721)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	30.261 (23.4847)	31.827 (25.5187)
	Change from Baseline	N	46	52
		Mean (SD)	-29.522 (27.7903)	-24.423 (28.7684)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-5.099 (5.7188)	
	95% CI for Mean Difference		-16.307, 6.110	
	p-value (two sided)		0.3726	
	Hedge's g (SD)		-0.179 (0.2012)	
	95% CI for Hedge's g		-0.578, 0.221	
	p-value (two sided)		0.3768	
	p-Value of interaction [a]		0.7927	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis and Arthritis (PGJS-GAPAPA-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	41.739 (16.8361)	35.563 (22.3880)
	Month 12	N	25	29
		Mean (SD)	21.440 (21.0655)	21.034 (17.8615)
	Change from Baseline	N	25	29
		Mean (SD)	-19.798 (24.6394)	-13.034 (25.1232)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-6.763 (6.7859)	
	95% CI for Mean Difference		-20.063, 6.537	
	p-value (two sided)		0.3189	
	Hedge's g (SD)		-0.268 (0.2702)	
	95% CI for Hedge's g		-0.810, 0.275	
	p-value (two sided)		0.3264	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	74
		Mean (SD)	69.095 (17.5004)	70.203 (15.4308)
	Month 12	N	69	65
		Mean (SD)	35.159 (25.9828)	36.769 (27.1620)
	Change from Baseline	N	69	65
		Mean (SD)	-35.064 (28.0822)	-32.692 (28.9865)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-2.372 (4.9351)	
	95% CI for Mean Difference		-12.044, 7.301	
	p-value (two sided)		0.6308	
	Hedge's g (SD)		-0.083 (0.1719)	
	95% CI for Hedge's g		-0.423, 0.257	
	p-value (two sided)		0.6314	
	p-Value of interaction [a]		0.6007	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis and Arthritis (PGJS-GAPAPA-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	60.845 (20.0345)	52.526 (29.3378)
	Month 12	N	26	14
		Mean (SD)	26.308 (28.0496)	34.929 (29.4944)
	Change from Baseline	N	26	14
		Mean (SD)	-35.822 (31.5250)	-10.786 (33.8735)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-25.036 (10.9628)	
	95% CI for Mean Difference		-46.522, -3.549	
	p-value (two sided)		0.0224	
	Hedge's g (SD)		-0.759 (0.3358)	
	95% CI for Hedge's g		-1.438, -0.079	
	p-value (two sided)		0.0297	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	65	72
		Mean (SD)	62.800 (21.3857)	61.847 (23.3339)
	Month 12	N	60	67
		Mean (SD)	32.800 (23.9659)	32.015 (24.8940)
	Change from Baseline	N	60	67
		Mean (SD)	-30.350 (27.1492)	-29.373 (28.6017)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.977 (4.9492)	
	95% CI for Mean Difference		-10.677, 8.723	
	p-value (two sided)		0.8435	
	Hedge's g (SD)		-0.035 (0.1767)	
	95% CI for Hedge's g		-0.384, 0.315	
	p-value (two sided)		0.8443	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis and Arthritis (PGJS-GAPAPA-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	12	15
		Mean (SD)	60.500 (21.9110)	58.800 (17.4323)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	37.000 (27.2967)	28.154 (26.7608)
	Change from Baseline	N	10	13
		Mean (SD)	-21.900 (18.4358)	-29.538 (22.6554)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		7.638 (8.5715)	
	95% CI for Mean Difference		-9.161, 24.438	
	p-value (two sided)		0.3728	
	Hedge's g (SD)		0.351 (0.4087)	
	95% CI for Hedge's g		-0.499, 1.201	
	p-value (two sided)		0.3996	
	p-Value of interaction [a]		0.0574	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis (PGJS-GAPAP-VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	53.831 (28.4056)	51.009 (30.2143)
	Month 12	N	96	94
		Mean (SD)	26.125 (25.6643)	24.394 (25.0656)
	Change from Baseline	N	96	94
		Mean (SD)	-26.979 (27.9081)	-26.043 (31.9926)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.936 (4.3591)	
	95% CI for Mean Difference		-9.480, 7.608	
	p-value (two sided)		0.8300	
	Hedge's g (SD)		-0.031 (0.1445)	
	95% CI for Hedge's g		-0.316, 0.254	
	p-value (two sided)		0.8300	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.4.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis (PGJS-GAPAP-VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	96	94
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	-27.779 (2.4747)	-26.979 (2.5295)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-32.643, -22.915	-31.951, -22.008
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	-0.800 (3.2962)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-7.281, 5.681	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.8084	
	Hedge's g (SD) [a]	-0.033 (0.1445)	
	95% CI for Hedge's g	-0.318, 0.252	
	p-value (two sided)	0.8214	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.4.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis (PGJS-GAPAP-VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	106
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	-25.426 (2.2640)	-24.907 (2.2753)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-29.876, -20.975	-29.379, -20.434
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	-0.519 (3.2106)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-6.830, 5.792	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.8717	
	Hedge's g (SD) [b]	-0.022 (0.1366)	
	95% CI for Hedge's g	-0.291, 0.247	
	p-value (two sided)	0.8717	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.4.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis (PGJS-GAPAP-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	82	91
		Mean (SD)	54.121 (28.0504)	50.000 (30.8588)
	Month 12	N	74	84
		Mean (SD)	26.595 (27.1065)	22.393 (23.4747)
	Change from Baseline	N	74	84
		Mean (SD)	-25.986 (25.6180)	-26.917 (32.6457)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.931 (4.6428)	
	95% CI for Mean Difference		-8.169, 10.031	
	p-value (two sided)		0.8411	
	Hedge's g (SD)		0.031 (0.1587)	
	95% CI for Hedge's g		-0.282, 0.345	
	p-value (two sided)		0.8437	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	52.880 (30.1155)	57.133 (26.0436)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	24.545 (20.5443)	41.200 (32.5433)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	-30.318 (35.0270)	-18.700 (26.0941)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-11.618 (11.1291)	
	95% CI for Mean Difference		-33.431, 10.195	
	p-value (two sided)		0.2965	
	Hedge's g (SD)		-0.347 (0.3743)	
	95% CI for Hedge's g		-1.112, 0.417	
	p-value (two sided)		0.3608	
	p-Value of interaction [a]		0.2980	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis (PGJS-GAPAP-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	57	50
		Mean (SD)	50.490 (31.2947)	54.100 (31.3858)
	Month 12	N	50	42
		Mean (SD)	26.320 (29.5313)	24.095 (28.4157)
	Change from Baseline	N	50	42
		Mean (SD)	-23.819 (31.7653)	-28.643 (33.9726)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		4.824 (6.9036)	
	95% CI for Mean Difference		-8.707, 18.355	
	p-value (two sided)		0.4847	
	Hedge's g (SD)		0.146 (0.2078)	
	95% CI for Hedge's g		-0.267, 0.559	
	p-value (two sided)		0.4845	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	56
		Mean (SD)	57.640 (24.4630)	48.250 (29.1337)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	25.913 (20.9951)	24.635 (22.2808)
	Change from Baseline	N	46	52
		Mean (SD)	-30.413 (22.8557)	-23.942 (30.4717)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-6.471 (5.4048)	
	95% CI for Mean Difference		-17.064, 4.123	
	p-value (two sided)		0.2312	
	Hedge's g (SD)		-0.236 (0.2015)	
	95% CI for Hedge's g		-0.636, 0.164	
	p-value (two sided)		0.2439	
	p-Value of interaction [a]		0.1977	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis (PGJS-GAPAP-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	26.713 (19.5359)	32.781 (24.5038)
	Month 12	N	25	29
		Mean (SD)	17.320 (24.0342)	16.621 (19.0365)
	Change from Baseline	N	25	29
		Mean (SD)	-9.610 (28.7845)	-14.586 (25.2834)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		4.976 (7.4287)	
	95% CI for Mean Difference		-9.584, 19.536	
	p-value (two sided)		0.5030	
	Hedge's g (SD)		0.182 (0.2695)	
	95% CI for Hedge's g		-0.359, 0.723	
	p-value (two sided)		0.5027	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	74
		Mean (SD)	62.765 (24.8894)	58.892 (29.1456)
	Month 12	N	69	65
		Mean (SD)	28.928 (25.1638)	27.862 (26.7365)
	Change from Baseline	N	69	65
		Mean (SD)	-33.126 (25.3125)	-31.154 (33.4908)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-1.972 (5.1519)	
	95% CI for Mean Difference		-12.069, 8.125	
	p-value (two sided)		0.7019	
	Hedge's g (SD)		-0.066 (0.1719)	
	95% CI for Hedge's g		-0.406, 0.274	
	p-value (two sided)		0.7002	
	p-Value of interaction [a]		0.4422	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis (PGJS-GAPAP-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	49.831 (28.0823)	42.368 (27.7172)
	Month 12	N	26	14
		Mean (SD)	21.577 (24.8116)	28.071 (29.5543)
	Change from Baseline	N	26	14
		Mean (SD)	-28.882 (32.0378)	-12.857 (21.7003)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-16.025 (8.5506)	
	95% CI for Mean Difference		-32.784, 0.734	
	p-value (two sided)		0.0609	
	Hedge's g (SD)		-0.543 (0.3305)	
	95% CI for Hedge's g		-1.212, 0.126	
	p-value (two sided)		0.1086	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	65	72
		Mean (SD)	55.415 (27.3724)	54.569 (29.0472)
	Month 12	N	60	67
		Mean (SD)	27.533 (25.2751)	24.582 (24.6670)
	Change from Baseline	N	60	67
		Mean (SD)	-27.417 (27.5978)	-29.269 (33.6824)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		1.852 (5.4431)	
	95% CI for Mean Difference		-8.816, 12.520	
	p-value (two sided)		0.7337	
	Hedge's g (SD)		0.059 (0.1767)	
	95% CI for Hedge's g		-0.290, 0.409	
	p-value (two sided)		0.7371	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Psoriasis (PGJS-GAPAP-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	12	15
		Mean (SD)	55.250 (35.7265)	44.867 (37.0557)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	29.500 (31.1279)	19.462 (23.1107)
	Change from Baseline	N	10	13
		Mean (SD)	-19.400 (17.3666)	-23.615 (30.2505)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		4.215 (10.0275)	
	95% CI for Mean Difference		-15.438, 23.869	
	p-value (two sided)		0.6742	
	Hedge's g (SD)		0.159 (0.4061)	
	95% CI for Hedge's g		-0.685, 1.004	
	p-value (two sided)		0.6992	
	p-Value of interaction [a]		0.1673	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Arthritis (PGJS-GAPAA-VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	64.771 (21.5203)	60.226 (23.8668)
	Month 12	N	96	94
		Mean (SD)	30.375 (24.5795)	31.394 (24.9064)
	Change from Baseline	N	96	94
		Mean (SD)	-34.661 (28.4627)	-27.489 (26.9219)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-7.172 (4.0186)	
	95% CI for Mean Difference		-15.048, 0.705	
	p-value (two sided)		0.0743	
	Hedge's g (SD)		-0.258 (0.1451)	
	95% CI for Hedge's g		-0.544, 0.029	
	p-value (two sided)		0.0773	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.4.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Arthritis (PGJS-GAPAA-VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	96	94
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	-34.613 (2.5103)	-29.377 (2.5719)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-39.546, -29.679	-34.431, -24.322
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	-5.236 (3.3211)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-11.765, 1.294	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.1157	
	Hedge's g (SD) [a]	-0.211 (0.1449)	
	95% CI for Hedge's g	-0.496, 0.075	
	p-value (two sided)	0.1479	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.4.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Arthritis (PGJS-GAPAA-VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	106
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	-31.350 (2.2722)	-28.074 (2.2826)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-35.817, -26.884	-32.561, -23.587
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	-3.276 (3.2248)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-9.615, 3.063	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.3103	
	Hedge's g (SD) [b]	-0.139 (0.1367)	
	95% CI for Hedge's g	-0.408, 0.131	
	p-value (two sided)	0.3109	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.4.3.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Arthritis (PGJS-GAPAA-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	82	91
		Mean (SD)	64.847 (22.7402)	58.967 (23.8185)
	Month 12	N	74	84
		Mean (SD)	30.054 (24.6532)	30.464 (24.6114)
	Change from Baseline	N	74	84
		Mean (SD)	-34.682 (28.2888)	-27.214 (26.3357)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-7.468 (4.3670)	
	95% CI for Mean Difference		-16.027, 1.092	
	p-value (two sided)		0.0873	
	Hedge's g (SD)		-0.273 (0.1594)	
	95% CI for Hedge's g		-0.587, 0.042	
	p-value (two sided)		0.0893	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	64.520 (17.3232)	67.867 (23.5004)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	31.455 (24.8744)	39.200 (27.3528)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	-34.591 (29.7156)	-29.800 (32.9640)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-4.791 (12.1983)	
	95% CI for Mean Difference		-28.699, 19.117	
	p-value (two sided)		0.6945	
	Hedge's g (SD)		-0.152 (0.3722)	
	95% CI for Hedge's g		-0.912, 0.608	
	p-value (two sided)		0.6860	
	p-Value of interaction [a]		0.8363	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.3.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Arthritis (PGJS-GAPAA-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	57	50
		Mean (SD)	67.218 (20.8142)	61.640 (23.3970)
	Month 12	N	50	42
		Mean (SD)	30.000 (25.6443)	32.095 (25.1898)
	Change from Baseline	N	50	42
		Mean (SD)	-38.289 (26.9266)	-28.857 (26.7012)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-9.432 (5.6103)	
	95% CI for Mean Difference		-20.428, 1.564	
	p-value (two sided)		0.0927	
	Hedge's g (SD)		-0.349 (0.2091)	
	95% CI for Hedge's g		-0.764, 0.067	
	p-value (two sided)		0.0990	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	56
		Mean (SD)	61.980 (22.1769)	58.964 (24.4198)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	30.783 (23.6436)	30.827 (24.9067)
	Change from Baseline	N	46	52
		Mean (SD)	-30.717 (29.8371)	-26.385 (27.3081)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-4.333 (5.8047)	
	95% CI for Mean Difference		-15.710, 7.044	
	p-value (two sided)		0.4554	
	Hedge's g (SD)		-0.151 (0.2011)	
	95% CI for Hedge's g		-0.550, 0.248	
	p-value (two sided)		0.4554	
	p-Value of interaction [a]		0.5276	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.3.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Arthritis (PGJS-GAPAA-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	44.184 (18.7533)	36.750 (22.9206)
	Month 12	N	25	29
		Mean (SD)	23.080 (20.6356)	20.379 (17.9013)
	Change from Baseline	N	25	29
		Mean (SD)	-20.919 (25.6047)	-15.207 (25.5124)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-5.712 (6.9763)	
	95% CI for Mean Difference		-19.386, 7.961	
	p-value (two sided)		0.4129	
	Hedge's g (SD)		-0.220 (0.2698)	
	95% CI for Hedge's g		-0.762, 0.321	
	p-value (two sided)		0.4179	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	74
		Mean (SD)	71.968 (17.6757)	70.378 (15.8163)
	Month 12	N	69	65
		Mean (SD)	33.087 (25.5405)	36.308 (26.1097)
	Change from Baseline	N	69	65
		Mean (SD)	-39.659 (28.3503)	-32.969 (25.8765)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-6.690 (4.6851)	
	95% CI for Mean Difference		-15.872, 2.493	
	p-value (two sided)		0.1533	
	Hedge's g (SD)		-0.245 (0.1725)	
	95% CI for Hedge's g		-0.586, 0.097	
	p-value (two sided)		0.1584	
	p-Value of interaction [a]		0.9074	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.3.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Arthritis (PGJS-GAPAA-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	63.648 (21.9888)	55.421 (29.5396)
	Month 12	N	26	14
		Mean (SD)	29.462 (28.7850)	33.929 (29.7489)
	Change from Baseline	N	26	14
		Mean (SD)	-35.979 (32.0687)	-15.786 (36.0666)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-20.193 (11.5095)	
	95% CI for Mean Difference		-42.751, 2.365	
	p-value (two sided)		0.0793	
	Hedge's g (SD)		-0.591 (0.3316)	
	95% CI for Hedge's g		-1.262, 0.080	
	p-value (two sided)		0.0827	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	65	72
		Mean (SD)	65.323 (21.9844)	61.792 (23.3220)
	Month 12	N	60	67
		Mean (SD)	30.033 (22.4643)	31.269 (23.7886)
	Change from Baseline	N	60	67
		Mean (SD)	-35.017 (27.9706)	-29.672 (26.1936)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-5.345 (4.8249)	
	95% CI for Mean Difference		-14.802, 4.112	
	p-value (two sided)		0.2679	
	Hedge's g (SD)		-0.196 (0.1771)	
	95% CI for Hedge's g		-0.547, 0.154	
	p-value (two sided)		0.2695	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.4.3.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Patient’s Global Joint and Skin Assessment Arthritis (PGJS-GAPAA-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	12	15
		Mean (SD)	64.583 (19.2564)	58.800 (18.5942)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	34.800 (27.2470)	29.308 (26.9084)
	Change from Baseline	N	10	13
		Mean (SD)	-29.100 (22.9272)	-28.846 (15.6836)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.254 (8.4550)	
	95% CI for Mean Difference		-16.825, 16.318	
	p-value (two sided)		0.9760	
	Hedge's g (SD)		-0.013 (0.4054)	
	95% CI for Hedge's g		-0.856, 0.830	
	p-value (two sided)		0.9751	
	p-Value of interaction [a]		0.3677	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.5.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Itch Severity Index (ISI VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	4.570 (2.8882)	3.858 (2.7687)
	Month 12	N	96	94
		Mean (SD)	2.188 (2.4637)	1.957 (2.3043)
	Change from Baseline	N	96	94
		Mean (SD)	-2.417 (2.7935)	-1.957 (2.8433)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.459 (0.4090)	
	95% CI for Mean Difference		-1.261, 0.342	
	p-value (two sided)		0.2615	
	Hedge's g (SD)		-0.162 (0.1448)	
	95% CI for Hedge's g		-0.448, 0.123	
	p-value (two sided)		0.2637	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.5.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Itch Severity Index (ISI VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	96	94
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	-2.261 (0.2260)	-2.126 (0.2306)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-2.705, -1.817	-2.579, -1.673
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	-0.135 (0.3012)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-0.727, 0.457	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.6546	
	Hedge's g (SD) [a]	-0.060 (0.1446)	
	95% CI for Hedge's g	-0.346, 0.225	
	p-value (two sided)	0.6766	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.5.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Itch Severity Index (ISI VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	106
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	-2.108 (0.2109)	-1.998 (0.2120)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	-2.522, -1.693	-2.415, -1.582
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	-0.109 (0.2997)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-0.698, 0.480	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.7151	
	Hedge's g (SD) [b]	-0.050 (0.1366)	
	95% CI for Hedge's g	-0.319, 0.219	
	p-value (two sided)	0.7148	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.5.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Itch Severity Index (ISI VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	82	91
		Mean (SD)	4.634 (2.8000)	3.824 (2.7753)
	Month 12	N	74	84
		Mean (SD)	2.176 (2.4459)	1.762 (2.0395)
	Change from Baseline	N	74	84
		Mean (SD)	-2.446 (2.7155)	-2.131 (2.7453)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.315 (0.4352)	
	95% CI for Mean Difference		-1.168, 0.538	
	p-value (two sided)		0.4692	
	Hedge's g (SD)		-0.115 (0.1588)	
	95% CI for Hedge's g		-0.428, 0.199	
	p-value (two sided)		0.4709	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	4.360 (3.2130)	4.067 (2.8149)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	2.227 (2.5807)	3.600 (3.6271)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	-2.318 (3.1074)	-0.500 (3.3747)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-1.818 (1.2561)	
	95% CI for Mean Difference		-4.280, 0.644	
	p-value (two sided)		0.1478	
	Hedge's g (SD)		-0.556 (0.3782)	
	95% CI for Hedge's g		-1.328, 0.217	
	p-value (two sided)		0.1522	
	p-Value of interaction [a]		0.2582	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.5.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Itch Severity Index (ISI VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	57	50
		Mean (SD)	4.491 (3.0655)	4.280 (2.9140)
	Month 12	N	50	42
		Mean (SD)	2.180 (2.7232)	1.929 (2.6448)
	Change from Baseline	N	50	42
		Mean (SD)	-2.460 (3.3148)	-2.310 (3.0722)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.150 (0.6667)	
	95% CI for Mean Difference		-1.457, 1.156	
	p-value (two sided)		0.8214	
	Hedge's g (SD)		-0.047 (0.2076)	
	95% CI for Hedge's g		-0.459, 0.366	
	p-value (two sided)		0.8231	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	56
		Mean (SD)	4.660 (2.7000)	3.482 (2.6006)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	2.196 (2.1768)	1.981 (2.0146)
	Change from Baseline	N	46	52
		Mean (SD)	-2.370 (2.1225)	-1.673 (2.6400)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.696 (0.4816)	
	95% CI for Mean Difference		-1.640, 0.247	
	p-value (two sided)		0.1481	
	Hedge's g (SD)		-0.287 (0.2019)	
	95% CI for Hedge's g		-0.687, 0.114	
	p-value (two sided)		0.1589	
	p-Value of interaction [a]		0.5068	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.5.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Itch Severity Index (ISI VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	2.407 (2.0987)	2.875 (2.3658)
	Month 12	N	25	29
		Mean (SD)	1.040 (2.0306)	1.448 (1.7441)
	Change from Baseline	N	25	29
		Mean (SD)	-1.360 (2.5639)	-1.345 (2.3188)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.015 (0.6696)	
	95% CI for Mean Difference		-1.328, 1.297	
	p-value (two sided)		0.9819	
	Hedge's g (SD)		-0.006 (0.2690)	
	95% CI for Hedge's g		-0.546, 0.534	
	p-value (two sided)		0.9819	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	74
		Mean (SD)	5.346 (2.7484)	4.284 (2.8358)
	Month 12	N	69	65
		Mean (SD)	2.565 (2.4822)	2.185 (2.4931)
	Change from Baseline	N	69	65
		Mean (SD)	-2.870 (2.7913)	-2.231 (3.0247)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.639 (0.5037)	
	95% CI for Mean Difference		-1.626, 0.348	
	p-value (two sided)		0.2047	
	Hedge's g (SD)		-0.219 (0.1724)	
	95% CI for Hedge's g		-0.559, 0.122	
	p-value (two sided)		0.2072	
	p-Value of interaction [a]		0.4567	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.5.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091
Analysis of Change from Baseline of Itch Severity Index (ISI VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Version: Final

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	4.800 (2.7593)	3.632 (2.3383)
	Month 12	N	26	14
		Mean (SD)	2.231 (2.5029)	2.571 (2.9539)
	Change from Baseline	N	26	14
		Mean (SD)	-2.654 (3.6980)	-1.214 (2.8060)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-1.440 (1.0433)	
	95% CI for Mean Difference		-3.484, 0.605	
	p-value (two sided)		0.1676	
	Hedge's g (SD)		-0.413 (0.3282)	
	95% CI for Hedge's g		-1.077, 0.252	
	p-value (two sided)		0.2163	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	65	72
		Mean (SD)	4.415 (2.8934)	3.972 (2.8580)
	Month 12	N	60	67
		Mean (SD)	2.133 (2.4319)	1.791 (2.0116)
	Change from Baseline	N	60	67
		Mean (SD)	-2.417 (2.4446)	-2.179 (2.9021)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.238 (0.4747)	
	95% CI for Mean Difference		-1.168, 0.693	
	p-value (two sided)		0.6167	
	Hedge's g (SD)		-0.088 (0.1768)	
	95% CI for Hedge's g		-0.437, 0.262	
	p-value (two sided)		0.6211	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.5.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Itch Severity Index (ISI VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	12	15
		Mean (SD)	4.833 (3.3530)	3.600 (2.9713)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	2.400 (2.7968)	2.154 (2.9678)
	Change from Baseline	N	10	13
		Mean (SD)	-1.800 (2.1499)	-1.615 (2.5993)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.185 (0.9909)	
	95% CI for Mean Difference		-2.127, 1.758	
	p-value (two sided)		0.8522	
	Hedge's g (SD)		-0.074 (0.4055)	
	95% CI for Hedge's g		-0.917, 0.770	
	p-value (two sided)		0.8577	
	p-Value of interaction [a]		0.5607	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.5.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Itch Severity Index (ISI VAS) Improvement >=4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	29/96 (30.2)	25/94 (26.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.136 (0.722, 1.787)	
	P-value	0.5816	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.195 (0.635, 2.247)	
	P-value	0.5812	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.036 (-0.092, 0.164)	
	P-value	0.5805	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.5.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Itch Severity Index (ISI VAS) Improvement >=4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	29/107 (27.1)	25/106 (23.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.149 (0.724, 1.825)	
	P-value	0.5558	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.205 (0.649, 2.236)	
	P-value	0.5554	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.035 (-0.082, 0.152)	
	P-value	0.5547	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.5.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Itch Severity Index (ISI VAS) Improvement >=4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	31/104 (29.8)	27/102 (26.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.126 (0.727, 1.744)	
	P-value	0.5950	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.180 (0.642, 2.167)	
	P-value	0.5946	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.033 (-0.089, 0.156)	
	P-value	0.5940	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.5.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Itch Severity Index (ISI VAS) Improvement >=4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	29/96 (30.2)	25/94 (26.6)
	Response Rate (%) (SE) [b]	30.42 (4.674)	26.38 (4.525)
	95% CI for Response Rate	22.08, 40.28	18.48, 36.15
	Odds Ratio (95% CI) [b]	1.220 (0.650, 2.292)	
	P-value	0.5353	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.5.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Itch Severity Index (ISI VAS) Improvement >=4 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	24/82 (29.3)	23/91 (25.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.158 (0.711, 1.886)	
	P-value	0.5556	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.223 (0.626, 2.392)	
	P-value	0.5557	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.040 (-0.093, 0.173)	
	P-value	0.5560	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	5/25 (20.0)	2/15 (13.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.500 (0.331, 6.788)	
	P-value	0.5986	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.625 (0.273, 9.658)	
	P-value	0.5934	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.067 (-0.166, 0.299)	
	P-value	0.5746	
	Test for interaction [b]	0.7486	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.5.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Itch Severity Index (ISI VAS) Improvement >=4 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	16/57 (28.1)	13/50 (26.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.080 (0.578, 2.018)	
	P-value	0.8103	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.111 (0.472, 2.615)	
	P-value	0.8101	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.021 (-0.148, 0.189)	
	P-value	0.8097	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	13/50 (26.0)	12/56 (21.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.213 (0.611, 2.409)	
	P-value	0.5805	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.288 (0.525, 3.163)	
	P-value	0.5804	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.046 (-0.117, 0.208)	
	P-value	0.5808	
	Test for interaction [b]	0.8052	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.5.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Itch Severity Index (ISI VAS) Improvement >=4 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	4/27 (14.8)	5/32 (15.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.948 (0.282, 3.183)	
	P-value	0.9313	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.939 (0.225, 3.915)	
	P-value	0.9313	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.008 (-0.192, 0.176)	
	P-value	0.9312	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	25/78 (32.1)	20/74 (27.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.186 (0.723, 1.945)	
	P-value	0.4992	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.274 (0.633, 2.563)	
	P-value	0.4980	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.050 (-0.095, 0.195)	
	P-value	0.4964	
	Test for interaction [b]	0.7368	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.5.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Itch Severity Index (ISI VAS) Improvement >=4 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	9/30 (30.0)	3/19 (15.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.900 (0.588, 6.143)	
	P-value	0.2837	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.286 (0.531, 9.838)	
	P-value	0.2670	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.142 (-0.090, 0.374)	
	P-value	0.2297	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	18/65 (27.7)	20/72 (27.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.997 (0.580, 1.713)	
	P-value	0.9911	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.996 (0.471, 2.106)	
	P-value	0.9911	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.001 (-0.151, 0.149)	
	P-value	0.9911	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	2/12 (16.7)	2/15 (13.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.250 (0.205, 7.615)	
	P-value	0.8088	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.300 (0.155, 10.899)	
	P-value	0.8089	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.033 (-0.239, 0.305)	
	P-value	0.8103	
	Test for interaction [b]	0.6127	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.6.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	28.019 (10.4602)	30.029 (11.2260)
	Month 12	N	96	94
		Mean (SD)	35.924 (10.7618)	36.988 (11.7192)
	Change from Baseline	N	96	94
		Mean (SD)	7.956 (9.8512)	6.444 (9.8740)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		1.512 (1.4311)	
	95% CI for Mean Difference		-1.293, 4.317	
	p-value (two sided)		0.2909	
	Hedge's g (SD)		0.153 (0.1447)	
	95% CI for Hedge's g		-0.133, 0.438	
	p-value (two sided)		0.2929	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.6.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	96	94
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	8.487 (0.9497)	6.862 (0.9731)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	6.620, 10.353	4.950, 8.774
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	1.625 (1.2664)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-0.865, 4.115	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.2003	
	Hedge's g (SD) [a]	0.173 (0.1448)	
	95% CI for Hedge's g	-0.113, 0.458	
	p-value (two sided)	0.2344	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.6.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	106
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	7.721 (0.8749)	6.354 (0.8803)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	6.002, 9.441	4.623, 8.084
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	1.368 (1.2425)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-1.075, 3.810	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.2717	
	Hedge's g (SD) [b]	0.150 (0.1367)	
	95% CI for Hedge's g	-0.119, 0.420	
	p-value (two sided)	0.2725	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.6.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	82	91
		Mean (SD)	28.134 (10.6223)	30.397 (11.3594)
	Month 12	N	74	84
		Mean (SD)	36.770 (10.9263)	37.188 (11.8935)
	Change from Baseline	N	74	84
		Mean (SD)	8.622 (10.0583)	6.592 (9.7550)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		2.029 (1.5811)	
	95% CI for Mean Difference		-1.070, 5.128	
	p-value (two sided)		0.1993	
	Hedge's g (SD)		0.204 (0.1591)	
	95% CI for Hedge's g		-0.110, 0.518	
	p-value (two sided)		0.2015	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	27.640 (10.1114)	27.800 (10.4622)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	33.080 (9.8957)	35.300 (10.5415)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	5.716 (8.9729)	5.200 (11.3117)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.516 (4.0565)	
	95% CI for Mean Difference		-7.435, 8.467	
	p-value (two sided)		0.8988	
	Hedge's g (SD)		0.052 (0.3718)	
	95% CI for Hedge's g		-0.708, 0.811	
	p-value (two sided)		0.8904	
	p-Value of interaction [a]		0.7281	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.6.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	57	50
		Mean (SD)	26.105 (10.1747)	28.222 (10.4573)
	Month 12	N	50	42
		Mean (SD)	35.680 (10.2189)	35.310 (12.5280)
	Change from Baseline	N	50	42
		Mean (SD)	9.540 (9.8317)	6.593 (9.5911)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		2.947 (2.0306)	
	95% CI for Mean Difference		-1.033, 6.927	
	p-value (two sided)		0.1467	
	Hedge's g (SD)		0.301 (0.2087)	
	95% CI for Hedge's g		-0.114, 0.715	
	p-value (two sided)		0.1534	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	56
		Mean (SD)	30.200 (10.4530)	31.643 (11.7279)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	36.190 (11.4304)	38.343 (10.9580)
	Change from Baseline	N	46	52
		Mean (SD)	6.234 (9.6851)	6.324 (10.1883)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-0.090 (2.0088)	
	95% CI for Mean Difference		-4.027, 3.847	
	p-value (two sided)		0.9643	
	Hedge's g (SD)		-0.009 (0.2008)	
	95% CI for Hedge's g		-0.408, 0.390	
	p-value (two sided)		0.9645	
	p-Value of interaction [a]		0.2877	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.6.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	34.852 (9.1134)	37.125 (10.7845)
	Month 12	N	25	29
		Mean (SD)	38.910 (10.2903)	41.069 (9.8848)
	Change from Baseline	N	25	29
		Mean (SD)	4.070 (6.9265)	3.586 (5.9613)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.484 (1.7733)	
	95% CI for Mean Difference		-2.992, 3.959	
	p-value (two sided)		0.7850	
	Hedge's g (SD)		0.074 (0.2691)	
	95% CI for Hedge's g		-0.466, 0.614	
	p-value (two sided)		0.7838	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	74
		Mean (SD)	25.795 (9.8763)	26.961 (10.0129)
	Month 12	N	69	65
		Mean (SD)	34.855 (10.7420)	35.167 (12.0793)
	Change from Baseline	N	69	65
		Mean (SD)	9.217 (10.5173)	7.719 (10.9898)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		1.498 (1.8604)	
	95% CI for Mean Difference		-2.148, 5.145	
	p-value (two sided)		0.4207	
	Hedge's g (SD)		0.139 (0.1721)	
	95% CI for Hedge's g		-0.202, 0.479	
	p-value (two sided)		0.4221	
	p-Value of interaction [a]		0.6931	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.6.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	31.633 (10.5715)	32.368 (11.4950)
	Month 12	N	26	14
		Mean (SD)	39.269 (11.0655)	39.071 (11.2350)
	Change from Baseline	N	26	14
		Mean (SD)	6.423 (9.8719)	4.429 (11.3998)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		1.995 (3.6098)	
	95% CI for Mean Difference		-5.081, 9.070	
	p-value (two sided)		0.5806	
	Hedge's g (SD)		0.188 (0.3256)	
	95% CI for Hedge's g		-0.471, 0.847	
	p-value (two sided)		0.5679	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	65	72
		Mean (SD)	26.015 (10.1234)	29.834 (10.5547)
	Month 12	N	60	67
		Mean (SD)	34.200 (10.6338)	36.433 (11.7579)
	Change from Baseline	N	60	67
		Mean (SD)	8.750 (10.2273)	6.491 (8.4801)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		2.259 (1.6783)	
	95% CI for Mean Difference		-1.031, 5.548	
	p-value (two sided)		0.1784	
	Hedge's g (SD)		0.240 (0.1773)	
	95% CI for Hedge's g		-0.111, 0.591	
	p-value (two sided)		0.1779	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.6.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	12	15
		Mean (SD)	29.833 (10.0257)	28.000 (14.0814)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	37.575 (9.2692)	37.603 (12.6523)
	Change from Baseline	N	10	13
		Mean (SD)	7.175 (7.5037)	8.372 (14.5093)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		-1.197 (4.6717)	
	95% CI for Mean Difference		-10.353, 7.959	
	p-value (two sided)		0.7978	
	Hedge's g (SD)		-0.096 (0.4056)	
	95% CI for Hedge's g		-0.940, 0.748	
	p-value (two sided)		0.8153	
	p-Value of interaction [a]		0.7844	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.6.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) Improvement >=4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	61/96 (63.5)	55/94 (58.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.086 (0.865, 1.364)	
	P-value	0.4781	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.236 (0.689, 2.216)	
	P-value	0.4773	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.050 (-0.088, 0.189)	
	P-value	0.4766	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.6.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) Improvement >=4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	61/107 (57.0)	55/106 (51.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.099 (0.859, 1.406)	
	P-value	0.4538	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.230 (0.717, 2.110)	
	P-value	0.4531	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.051 (-0.082, 0.185)	
	P-value	0.4523	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.6.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) Improvement >=4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	66/104 (63.5)	58/102 (56.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.116 (0.893, 1.395)	
	P-value	0.3351	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.318 (0.753, 2.305)	
	P-value	0.3338	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.066 (-0.067, 0.199)	
	P-value	0.3324	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.6.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) Improvement >=4 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	61/96 (63.5)	55/94 (58.5)
	Response Rate (%) (SE) [b]	63.44 (4.917)	57.79 (5.098)
	95% CI for Response Rate	53.37, 72.46	47.59, 67.35
	Odds Ratio (95% CI) [b]	1.268 (0.707, 2.274)	
	P-value	0.4260	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.6.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) Improvement >=4 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	51/82 (62.2)	50/91 (54.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.132 (0.881, 1.455)	
	P-value	0.3335	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.349 (0.734, 2.478)	
	P-value	0.3346	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.073 (-0.074, 0.219)	
	P-value	0.3321	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	10/25 (40.0)	5/15 (33.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.200 (0.507, 2.841)	
	P-value	0.6784	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.333 (0.350, 5.087)	
	P-value	0.6737	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.067 (-0.240, 0.373)	
	P-value	0.6696	
	Test for interaction [b]	0.8975	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.6.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) Improvement >=4 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	35/57 (61.4)	26/50 (52.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.181 (0.843, 1.653)	
	P-value	0.3331	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.469 (0.680, 3.170)	
	P-value	0.3277	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.094 (-0.093, 0.282)	
	P-value	0.3256	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	26/50 (52.0)	29/56 (51.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.004 (0.696, 1.450)	
	P-value	0.9824	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.009 (0.470, 2.164)	
	P-value	0.9824	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.002 (-0.188, 0.193)	
	P-value	0.9824	
	Test for interaction [b]	0.5232	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.6.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) Improvement >=4 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	13/27 (48.1)	13/32 (40.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.185 (0.668, 2.103)	
	P-value	0.5613	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.357 (0.483, 3.814)	
	P-value	0.5624	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.075 (-0.179, 0.329)	
	P-value	0.5614	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	46/78 (59.0)	42/74 (56.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.039 (0.792, 1.363)	
	P-value	0.7822	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.095 (0.575, 2.086)	
	P-value	0.7820	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.022 (-0.135, 0.179)	
	P-value	0.7819	
	Test for interaction [b]	0.6825	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.6.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT - Fatigue Scale) Improvement >=4 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	15/30 (50.0)	7/19 (36.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.357 (0.681, 2.703)	
	P-value	0.3850	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.714 (0.529, 5.552)	
	P-value	0.3687	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.132 (-0.150, 0.413)	
	P-value	0.3590	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	40/65 (61.5)	40/72 (55.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.108 (0.835, 1.469)	
	P-value	0.4774	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.280 (0.647, 2.533)	
	P-value	0.4784	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.060 (-0.105, 0.225)	
	P-value	0.4768	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	6/12 (50.0)	8/15 (53.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.938 (0.448, 1.960)	
	P-value	0.8639	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.875 (0.191, 3.999)	
	P-value	0.8633	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.033 (-0.413, 0.346)	
	P-value	0.8632	
	Test for interaction [b]	0.7668	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.7.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Physical Component Score at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	35.351 (7.8741)	35.936 (8.5732)
	Month 12	N	96	94
		Mean (SD)	42.587 (8.4285)	42.966 (9.9598)
	Change from Baseline	N	96	94
		Mean (SD)	7.059 (8.2098)	6.520 (8.2849)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		0.539 (1.1968)	
	95% CI for Mean Difference		-1.807, 2.884	
	p-value (two sided)		0.6526	
	Hedge's g (SD)		0.065 (0.1446)	
	95% CI for Hedge's g		-0.220, 0.350	
	p-value (two sided)		0.6531	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.7.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Physical Component Score Improvement >=5 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	55/96 (57.3)	52/94 (55.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.036 (0.806, 1.331)	
	P-value	0.7841	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.083 (0.611, 1.923)	
	P-value	0.7840	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.020 (-0.121, 0.161)	
	P-value	0.7840	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.7.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Physical Component Score Improvement >=5 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	55/107 (51.4)	52/106 (49.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.048 (0.802, 1.369)	
	P-value	0.7323	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.098 (0.642, 1.880)	
	P-value	0.7322	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.023 (-0.111, 0.158)	
	P-value	0.7321	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.7.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Physical Component Score Improvement >=5 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	59/104 (56.7)	55/102 (53.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.052 (0.823, 1.345)	
	P-value	0.6854	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.120 (0.647, 1.941)	
	P-value	0.6852	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.028 (-0.108, 0.164)	
	P-value	0.6850	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.7.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Physical Component Score Improvement >=5 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	55/96 (57.3)	52/94 (55.3)
	Response Rate (%) (SE) [b]	57.05 (5.050)	54.75 (5.135)
	95% CI for Response Rate	46.99, 66.56	44.62, 64.51
	Odds Ratio (95% CI) [b]	1.098 (0.618, 1.948)	
	P-value	0.7498	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.7.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Physical Component Score Improvement >=5 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	47/82 (57.3)	50/91 (54.9)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.043 (0.801, 1.358)	
	P-value	0.7534	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.101 (0.603, 2.010)	
	P-value	0.7536	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.024 (-0.124, 0.172)	
	P-value	0.7535	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	8/25 (32.0)	2/15 (13.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	2.400 (0.585, 9.841)	
	P-value	0.2240	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	3.059 (0.554, 16.904)	
	P-value	0.1999	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.187 (-0.064, 0.438)	
	P-value	0.1450	
	Test for interaction [b]	0.2428	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.7.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Physical Component Score Improvement >=5 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	30/57 (52.6)	25/50 (50.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.053 (0.727, 1.525)	
	P-value	0.7863	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.111 (0.520, 2.376)	
	P-value	0.7858	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.026 (-0.163, 0.216)	
	P-value	0.7858	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	25/50 (50.0)	27/56 (48.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.037 (0.704, 1.529)	
	P-value	0.8542	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.074 (0.501, 2.303)	
	P-value	0.8543	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.018 (-0.173, 0.208)	
	P-value	0.8543	
	Test for interaction [b]	0.9565	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.7.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Physical Component Score Improvement >=5 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	15/27 (55.6)	11/32 (34.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.616 (0.900, 2.903)	
	P-value	0.1082	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.386 (0.833, 6.838)	
	P-value	0.1054	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.212 (-0.038, 0.461)	
	P-value	0.0960	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	38/78 (48.7)	41/74 (55.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.879 (0.648, 1.194)	
	P-value	0.4100	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.765 (0.404, 1.447)	
	P-value	0.4098	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.067 (-0.225, 0.092)	
	P-value	0.4083	
	Test for interaction [b]	0.0701	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.7.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Physical Component Score Improvement >=5 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	16/30 (53.3)	6/19 (31.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.689 (0.804, 3.546)	
	P-value	0.1661	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.476 (0.743, 8.256)	
	P-value	0.1400	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.218 (-0.057, 0.492)	
	P-value	0.1209	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	34/65 (52.3)	40/72 (55.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.942 (0.690, 1.285)	
	P-value	0.7040	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.877 (0.448, 1.720)	
	P-value	0.7033	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.032 (-0.200, 0.135)	
	P-value	0.7032	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	5/12 (41.7)	6/15 (40.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.042 (0.418, 2.594)	
	P-value	0.9301	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.071 (0.229, 5.018)	
	P-value	0.9302	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.017 (-0.357, 0.390)	
	P-value	0.9302	
	Test for interaction [b]	0.3540	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.8.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Mental Component Score Improvement >=5 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
No Imputation	Incidence, n/N1 (%)	44/96 (45.8)	39/94 (41.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.105 (0.799, 1.527)	
	P-value	0.5468	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.193 (0.672, 2.119)	
	P-value	0.5463	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.043 (-0.097, 0.184)	
	P-value	0.5457	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.8.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Mental Component Score Improvement >=5 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	44/107 (41.1)	39/106 (36.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.118 (0.798, 1.566)	
	P-value	0.5178	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.200 (0.691, 2.083)	
	P-value	0.5173	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.043 (-0.088, 0.174)	
	P-value	0.5167	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.8.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Mental Component Score Improvement >=5 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
LOCF	Incidence, n/N3 (%)	45/104 (43.3)	41/102 (40.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.076 (0.779, 1.487)	
	P-value	0.6550	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.135 (0.652, 1.975)	
	P-value	0.6548	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.031 (-0.104, 0.165)	
	P-value	0.6545	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.8.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Mental Component Score Improvement >=5 at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
GLMM	Incidence, n/N1 (%)	44/96 (45.8)	39/94 (41.5)
	Response Rate (%) (SE) [b]	44.73 (5.082)	41.16 (5.086)
	95% CI for Response Rate	35.09, 54.78	31.66, 51.37
	Odds Ratio (95% CI) [b]	1.157 (0.650, 2.060)	
	P-value	0.6201	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] Generalized linear mixed model for repeated measures (pseudo-likelihood). The model included fixed effects of treatment (Tofacitinib 5 mg BID & Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks), visit, and treatment by visit interaction. An AR(1) covariance matrix was used. Visits are only included according to protocol and if at least one response and one non-response was observed in both treatment arms.
NC = No convergence achieved

Table 14.3.8.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Mental Component Score Improvement >=5 at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Age: <60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	32/82 (39.0)	35/91 (38.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.015 (0.697, 1.477)	
	P-value	0.9395	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.024 (0.555, 1.889)	
	P-value	0.9395	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.006 (-0.140, 0.151)	
	P-value	0.9395	
	Age: >=60 years		
	Incidence, n/N2 (%)	12/25 (48.0)	4/15 (26.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.800 (0.708, 4.576)	
	P-value	0.2170	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.538 (0.634, 10.166)	
	P-value	0.1882	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.213 (-0.084, 0.511)	
	P-value	0.1597	
	Test for interaction [b]	0.2622	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.8.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Mental Component Score Improvement >=5 at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Gender: Female		
	Incidence, n/N2 (%)	20/57 (35.1)	16/50 (32.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.096 (0.641, 1.875)	
	P-value	0.7365	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.149 (0.513, 2.571)	
	P-value	0.7360	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.031 (-0.148, 0.210)	
	P-value	0.7354	
	Gender: Male		
	Incidence, n/N2 (%)	24/50 (48.0)	23/56 (41.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.169 (0.763, 1.790)	
	P-value	0.4735	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.324 (0.614, 2.857)	
	P-value	0.4739	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.069 (-0.120, 0.258)	
	P-value	0.4728	
	Test for interaction [b]	0.8547	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.8.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Mental Component Score Improvement >=5 at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Severity: Baseline PASDAS <5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	11/27 (40.7)	10/32 (31.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.304 (0.656, 2.590)	
	P-value	0.4488	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.513 (0.518, 4.416)	
	P-value	0.4491	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.095 (-0.150, 0.340)	
	P-value	0.4481	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
	Incidence, n/N2 (%)	32/78 (41.0)	29/74 (39.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.047 (0.709, 1.545)	
	P-value	0.8175	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.079 (0.564, 2.066)	
	P-value	0.8174	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.018 (-0.137, 0.174)	
	P-value	0.8173	
	Test for interaction [b]	0.5856	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.8.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of SF-36 Health Survey (Version 2 - Acute) - Mental Component Score Improvement >=5 at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Region: Rest of World		
	Incidence, n/N2 (%)	13/30 (43.3)	4/19 (21.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	2.058 (0.786, 5.387)	
	P-value	0.1414	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	2.868 (0.767, 10.717)	
	P-value	0.1173	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.223 (-0.032, 0.478)	
	P-value	0.0869	
	Region: Russia and Eastern Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	28/65 (43.1)	32/72 (44.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.969 (0.662, 1.418)	
	P-value	0.8721	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.946 (0.481, 1.860)	
	P-value	0.8720	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.014 (-0.180, 0.153)	
	P-value	0.8720	
	Region: Western Europe		
	Incidence, n/N2 (%)	3/12 (25.0)	3/15 (20.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.250 (0.306, 5.114)	
	P-value	0.7562	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.333 (0.216, 8.219)	
	P-value	0.7565	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.050 (-0.268, 0.368)	
	P-value	0.7578	
	Test for interaction [b]	0.3437	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.3.9.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of EQ-5D - Patient’s self-rated health (EQ-VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Baseline	N	107	106
		Mean (SD)	51.234 (21.6231)	54.774 (19.5708)
	Month 12	N	96	94
		Mean (SD)	70.323 (19.9016)	67.723 (22.5305)
	Change from Baseline	N	96	94
		Mean (SD)	19.083 (24.6353)	13.053 (20.5156)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		6.030 (3.2862)	
	95% CI for Mean Difference		-0.411, 12.471	
	p-value (two sided)		0.0665	
	Hedge's g (SD)		0.265 (0.1452)	
	95% CI for Hedge's g		-0.022, 0.551	
	p-value (two sided)		0.0698	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.9.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of EQ-5D - Patient’s self-rated health (EQ-VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
MMRM (No Imputation)	N #	96	94
	Adjusted mean change from baseline (SE) [a]	20.691 (2.0863)	16.480 (2.1372)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	16.590, 24.791	12.279, 20.680
	Difference from Adalimumab (SE) [a]	4.211 (2.7834)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-1.262, 9.684	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.1311	
	Hedge's g (SD) [a]	0.204 (0.1449)	
	95% CI for Hedge's g	-0.082, 0.490	
	p-value (two sided)	0.1612	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.9.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of EQ-5D - Patient’s self-rated health (EQ-VAS) at Month 12
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
ANCOVA (LOCF)	N #	107	106
	Adjusted mean change from baseline (SE) [b]	16.884 (1.9551)	12.964 (1.9672)
	95% CI for adjusted mean change from baseline	13.041, 20.727	9.097, 16.830
	Difference from Adalimumab (SE) [b]	3.921 (2.7758)	
	95% CI for difference from Adalimumab	-1.536, 9.377	
	p-value vs Adalimumab (two sided)	0.1586	
	Hedge's g (SD) [b]	0.193 (0.1369)	
	95% CI for Hedge's g	-0.077, 0.463	
	p-value (two sided)	0.1599	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
N # is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and Month 12 (LOCF) values.
[a] Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, geographic location and baseline value; an unstructured covariance matrix was used.
[b] Results based on ANCOVA model with the fixed effects of treatment and baseline value.
Regression models fitted with treatments Tofacitinib 5 mg BID, Tofacitinib 10 mg BID, Adalimumab 40 mg SC q 2 Weeks, Placebo -> Tofacitinib 5 mg BID and Placebo -> Tofacitinib 10 mg BID as defined in the SAP.

Table 14.3.9.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of EQ-5D - Patient’s self-rated health (EQ-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Age
Full Analysis Set

Method	Subgroup / Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Age: <60 years			
	Baseline	N	82	91
		Mean (SD)	51.049 (21.5240)	55.099 (20.0561)
	Month 12	N	74	84
		Mean (SD)	71.527 (20.2932)	68.750 (22.5666)
	Change from Baseline	N	74	84
		Mean (SD)	20.297 (23.9015)	13.607 (20.7312)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		6.690 (3.5828)	
	95% CI for Mean Difference		-0.332, 13.712	
	p-value (two sided)		0.0619	
	Hedge's g (SD)		0.299 (0.1596)	
	95% CI for Hedge's g		-0.016, 0.614	
	p-value (two sided)		0.0628	
	Age: >=60 years			
	Baseline	N	25	15
		Mean (SD)	51.840 (22.3824)	52.800 (16.7895)
	Month 12	N	22	10
		Mean (SD)	66.273 (18.3827)	59.100 (21.3669)
	Change from Baseline	N	22	10
		Mean (SD)	15.000 (27.1469)	8.400 (18.9397)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		6.600 (8.3288)	
	95% CI for Mean Difference		-9.724, 22.924	
	p-value (two sided)		0.4281	
	Hedge's g (SD)		0.258 (0.3731)	
	95% CI for Hedge's g		-0.504, 1.020	
	p-value (two sided)		0.4952	
	p-Value of interaction [a]		0.9921	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.9.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of EQ-5D - Patient’s self-rated health (EQ-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Gender
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Gender: Female			
	Baseline	N	57	50
		Mean (SD)	51.632 (19.0597)	54.260 (17.3026)
	Month 12	N	50	42
		Mean (SD)	69.360 (18.3801)	66.190 (22.8390)
	Change from Baseline	N	50	42
		Mean (SD)	17.520 (24.3262)	11.690 (22.9278)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		5.830 (4.9347)	
	95% CI for Mean Difference		-3.842, 15.501	
	p-value (two sided)		0.2375	
	Hedge's g (SD)		0.244 (0.2083)	
	95% CI for Hedge's g		-0.170, 0.658	
	p-value (two sided)		0.2448	
	Gender: Male			
	Baseline	N	50	56
		Mean (SD)	50.780 (24.4108)	55.232 (21.5415)
	Month 12	N	46	52
		Mean (SD)	71.370 (21.5905)	68.962 (22.4237)
	Change from Baseline	N	46	52
		Mean (SD)	20.783 (25.1236)	14.154 (18.4968)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		6.629 (4.5057)	
	95% CI for Mean Difference		-2.202, 15.460	
	p-value (two sided)		0.1412	
	Hedge's g (SD)		0.301 (0.2020)	
	95% CI for Hedge's g		-0.100, 0.702	
	p-value (two sided)		0.1395	
	p-Value of interaction [a]		0.9048	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.9.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of EQ-5D - Patient’s self-rated health (EQ-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Severity
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Severity: Baseline PASDAS <5.4			
	Baseline	N	27	32
		Mean (SD)	63.630 (16.4974)	68.469 (16.0423)
	Month 12	N	25	29
		Mean (SD)	75.200 (20.4328)	76.552 (21.9863)
	Change from Baseline	N	25	29
		Mean (SD)	11.240 (19.7152)	7.552 (22.7621)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		3.688 (5.7804)	
	95% CI for Mean Difference		-7.641, 15.018	
	p-value (two sided)		0.5234	
	Hedge's g (SD)		0.170 (0.2695)	
	95% CI for Hedge's g		-0.371, 0.710	
	p-value (two sided)		0.5314	
	Severity: Baseline PASDAS >=5.4			
	Baseline	N	78	74
		Mean (SD)	46.846 (21.8484)	48.851 (17.9960)
	Month 12	N	69	65
		Mean (SD)	68.565 (19.5535)	63.785 (21.7963)
	Change from Baseline	N	69	65
		Mean (SD)	22.043 (25.9243)	15.508 (19.1075)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		6.536 (3.9188)	
	95% CI for Mean Difference		-1.145, 14.217	
	p-value (two sided)		0.0954	
	Hedge's g (SD)		0.284 (0.1727)	
	95% CI for Hedge's g		-0.058, 0.626	
	p-value (two sided)		0.1024	
	p-Value of interaction [a]		0.6835	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.9.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of EQ-5D - Patient’s self-rated health (EQ-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Rest of World			
	Baseline	N	30	19
		Mean (SD)	56.833 (23.9671)	63.526 (15.2511)
	Month 12	N	26	14
		Mean (SD)	75.077 (20.9665)	77.214 (22.3510)
	Change from Baseline	N	26	14
		Mean (SD)	17.077 (33.5856)	11.643 (21.6923)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		5.434 (8.7747)	
	95% CI for Mean Difference		-11.764, 22.632	
	p-value (two sided)		0.5357	
	Hedge's g (SD)		0.177 (0.3255)	
	95% CI for Hedge's g		-0.482, 0.836	
	p-value (two sided)		0.5893	
	Region: Russia and Eastern Europe			
	Baseline	N	65	72
		Mean (SD)	48.492 (20.3509)	51.222 (19.4134)
	Month 12	N	60	67
		Mean (SD)	68.833 (19.2751)	65.418 (21.5647)
	Change from Baseline	N	60	67
		Mean (SD)	21.100 (21.2385)	13.776 (21.6150)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		7.324 (3.8067)	
	95% CI for Mean Difference		-0.137, 14.785	
	p-value (two sided)		0.0544	
	Hedge's g (SD)		0.340 (0.1780)	
	95% CI for Hedge's g		-0.013, 0.692	
	p-value (two sided)		0.0587	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.3.9.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Change from Baseline of EQ-5D - Patient’s self-rated health (EQ-VAS) at Month 12
Subgroup analysis by Region
Full Analysis Set

Method	Subgroup Statistic		Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Observed data	Region: Western Europe			
	Baseline	N	12	15
		Mean (SD)	52.083 (21.2323)	60.733 (21.3390)
	Month 12	N	10	13
		Mean (SD)	66.900 (20.7603)	69.385 (26.4088)
	Change from Baseline	N	10	13
		Mean (SD)	12.200 (14.9800)	10.846 (13.1139)
	Mean Difference (MD) from Adalimumab (SE)		1.354 (5.9723)	
	95% CI for Mean Difference		-10.352, 13.059	
	p-value (two sided)		0.8207	
	Hedge's g (SD)		0.094 (0.4056)	
	95% CI for Hedge's g		-0.750, 0.937	
	p-value (two sided)		0.8198	
	p-Value of interaction [a]		0.7009	

N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing values at that time.
[a] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Mean Differences.

Table 14.4.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Any Adverse Event (AE)	71 (66.4%)	76 (71.7%)
Infections and infestations	40 (37.4%)	42 (39.6%)
Nasopharyngitis	8 (7.5%)	11 (10.4%)
Upper respiratory tract infection	10 (9.3%)	8 (7.5%)
Pharyngitis	5 (4.7%)	7 (6.6%)
Bronchitis	5 (4.7%)	2 (1.9%)
Oral herpes	3 (2.8%)	3 (2.8%)
Urinary tract infection	2 (1.9%)	4 (3.8%)
Lower respiratory tract infection	3 (2.8%)	0 (0.0%)
Respiratory tract infection	0 (0.0%)	3 (2.8%)
Tonsillitis	2 (1.9%)	1 (0.9%)
Enteritis infectious	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Gastroenteritis	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Helicobacter infection	0 (0.0%)	2 (1.9%)
Herpes simplex	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Herpes zoster	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Influenza	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Localised infection	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Rhinitis	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Sinusitis	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Tooth abscess	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Viral infection	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Angular cheilitis	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Bacteriuria	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Cellulitis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Conjunctivitis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Ear infection	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Enterobiasis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Erythema migrans	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Folliculitis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Genital candidiasis	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Hand-foot-and-mouth disease	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Laryngitis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Scarlet fever	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Staphylococcal infection	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Tracheitis	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Tracheobronchitis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Vaginal infection	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Vulvovaginal mycotic infection	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	17 (15.9%)	17 (16.0%)
Nausea	3 (2.8%)	6 (5.7%)
Diarrhoea	3 (2.8%)	2 (1.9%)
Abdominal pain	1 (0.9%)	2 (1.9%)
Dyspepsia	2 (1.9%)	1 (0.9%)
Mouth ulceration	1 (0.9%)	2 (1.9%)
Vomiting	0 (0.0%)	3 (2.8%)
Abdominal pain upper	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Chronic gastritis	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Constipation	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Gastritis	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Stomatitis	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Abdominal pain lower	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Abdominal tenderness	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Anal fissure	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Aphthous ulcer	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Dry mouth	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.9%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Haemorrhoids	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Hiatus hernia	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Oedema mouth	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Toothache	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	17 (15.9%)	11 (10.4%)
Contusion	4 (3.7%)	4 (3.8%)
Fall	3 (2.8%)	2 (1.9%)
Ligament sprain	3 (2.8%)	1 (0.9%)
Joint injury	2 (1.9%)	1 (0.9%)
Arthropod bite	0 (0.0%)	2 (1.9%)
Hand fracture	0 (0.0%)	2 (1.9%)
Laceration	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Limb injury	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Muscle strain	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Thermal burn	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Wound	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Animal bite	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Foot fracture	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Injection related reaction	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Wrist fracture	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Investigations	10 (9.3%)	18 (17.0%)
Alanine aminotransferase increased	3 (2.8%)	8 (7.5%)
Blood creatine phosphokinase increased	5 (4.7%)	3 (2.8%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	7 (6.6%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (1.9%)	3 (2.8%)
Blood pressure increased	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0%)	2 (1.9%)
Weight increased	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Blood bilirubin increased	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Blood glucose increased	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Blood triglycerides abnormal	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Blood urea increased	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Blood urine present	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Capillary fragility increased	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Eosinophil count increased	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Protein urine present	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Red blood cells urine positive	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (10.3%)	15 (14.2%)
Psoriasis	3 (2.8%)	4 (3.8%)
Rash	1 (0.9%)	2 (1.9%)
Pruritus	0 (0.0%)	2 (1.9%)
Acne	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Actinic keratosis	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Alopecia	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Angioedema	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Dermatitis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Erythema	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Hyperhidrosis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Nail discolouration	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Papule	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Rash pruritic	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Rosacea	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Seborrhoea	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Urticaria	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Xanthoma	0 (0.0%)	1 (0.9%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14 (13.1%)	11 (10.4%)
Arthralgia	5 (4.7%)	1 (0.9%)
Spinal pain	2 (1.9%)	3 (2.8%)
Back pain	2 (1.9%)	1 (0.9%)
Psoriatic arthropathy	2 (1.9%)	1 (0.9%)
Pain in extremity	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Costochondritis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Groin pain	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Intervertebral disc disorder	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Intervertebral disc protrusion	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Joint swelling	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Osteochondrosis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Synovitis	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Tendon disorder	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	10 (9.3%)	10 (9.4%)
Headache	5 (4.7%)	7 (6.6%)
Migraine	3 (2.8%)	0 (0.0%)
Carpal tunnel syndrome	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Restless legs syndrome	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Dizziness	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Paraesthesia	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	1 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	7 (6.5%)	12 (11.3%)
Injection site erythema	0 (0.0%)	5 (4.7%)
Injection site swelling	0 (0.0%)	3 (2.8%)
Fatigue	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Peripheral swelling	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Application site haemorrhage	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Asthenia	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Chest pain	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Drug intolerance	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Injection site bruising	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Injection site extravasation	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Injection site pain	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Injection site pruritus	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Injection site reaction	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Local swelling	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Pyrexia	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Thirst	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (5.6%)	7 (6.6%)
Oropharyngeal pain	2 (1.9%)	1 (0.9%)
Cough	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Epistaxis	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Bronchitis chronic	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Nasal dryness	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Rhinorrhoea	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Sinus congestion	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Upper respiratory tract inflammation	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	5 (4.7%)	5 (4.7%)
Hypercholesterolaemia	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	2 (1.9%)
Diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (0.9%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Dyslipidaemia	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Gout	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Hyperlipidaemia	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Impaired fasting glucose	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Type 2 diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Vascular disorders	1 (0.9%)	9 (8.5%)
Hypertension	1 (0.9%)	5 (4.7%)
Flushing	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Haematoma	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Lymphoedema	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Phlebitis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Blood and lymphatic system disorders	5 (4.7%)	3 (2.8%)
Anaemia	1 (0.9%)	3 (2.8%)
Neutropenia	2 (1.9%)	1 (0.9%)
Lymphadenopathy	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	5 (4.7%)	3 (2.8%)
Dysuria	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Bladder spasm	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Calculus urinary	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Haematuria	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Micturition urgency	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Nephrolithiasis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Renal colic	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Urge incontinence	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	4 (3.7%)	3 (2.8%)
Depression	2 (1.9%)	2 (1.9%)
Insomnia	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Anxiety	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	2 (1.9%)	4 (3.8%)
Benign prostatic hyperplasia	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Breast mass	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Erectile dysfunction	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Menopausal symptoms	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Postmenopausal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Rectocele	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Vulvovaginal pruritus	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	1 (0.9%)	4 (3.8%)
Bradycardia	0 (0.0%)	2 (1.9%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Palpitations	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Ventricular extrasystoles	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Eye disorders	3 (2.8%)	2 (1.9%)
Eye inflammation	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Conjunctivitis allergic	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Retinal artery occlusion	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Uveitis	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	1 (0.9%)	4 (3.8%)
Hepatic steatosis	0 (0.0%)	2 (1.9%)
Bile duct stone	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Hepatomegaly	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Hypertransaminasaemia	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Non-alcoholic steatohepatitis	0 (0.0%)	1 (0.9%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (2.8%)	1 (0.9%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Skin papilloma	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	2 (1.9%)
Tinnitus	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Vertigo positional	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Congenital, familial and genetic disorders	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Congenital cystic kidney disease	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Immune system disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Seasonal allergy	1 (0.9%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years , N	82	91
Any Adverse Event (AE)	56 (68.3%)	64 (70.3%)
Infections and infestations	34 (41.5%)	33 (36.3%)
Nasopharyngitis	5 (6.1%)	10 (11.0%)
Pharyngitis	5 (6.1%)	7 (7.7%)
Upper respiratory tract infection	7 (8.5%)	5 (5.5%)
Bronchitis	5 (6.1%)	2 (2.2%)
Oral herpes	2 (2.4%)	3 (3.3%)
Lower respiratory tract infection	3 (3.7%)	0 (0.0%)
Respiratory tract infection	0 (0.0%)	3 (3.3%)
Tonsillitis	2 (2.4%)	1 (1.1%)
Enteritis infectious	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Gastroenteritis	2 (2.4%)	0 (0.0%)
Helicobacter infection	0 (0.0%)	2 (2.2%)
Herpes simplex	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Herpes zoster	2 (2.4%)	0 (0.0%)
Rhinitis	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Sinusitis	2 (2.4%)	0 (0.0%)
Tooth abscess	2 (2.4%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Viral infection	2 (2.4%)	0 (0.0%)
Angular cheilitis	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Conjunctivitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Ear infection	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Enterobiasis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Erythema migrans	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Folliculitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Genital candidiasis	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Hand-foot-and-mouth disease	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Influenza	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Laryngitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Localised infection	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Scarlet fever	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Staphylococcal infection	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Tracheitis	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Tracheobronchitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Vaginal infection	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Vulvovaginal mycotic infection	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders	11 (13.4%)	13 (14.3%)
Nausea	2 (2.4%)	5 (5.5%)
Diarrhoea	2 (2.4%)	2 (2.2%)
Vomiting	0 (0.0%)	3 (3.3%)
Abdominal pain	0 (0.0%)	2 (2.2%)
Mouth ulceration	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Stomatitis	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Abdominal pain lower	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Abdominal pain upper	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Anal fissure	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Dry mouth	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Dyspepsia	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Gastritis	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (1.2%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Haemorrhoids	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Oedema mouth	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Toothache	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	15 (18.3%)	9 (9.9%)
Contusion	4 (4.9%)	2 (2.2%)
Fall	2 (2.4%)	2 (2.2%)
Ligament sprain	3 (3.7%)	1 (1.1%)
Joint injury	2 (2.4%)	1 (1.1%)
Arthropod bite	0 (0.0%)	2 (2.2%)
Laceration	2 (2.4%)	0 (0.0%)
Muscle strain	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Hand fracture	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injection related reaction	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Limb injury	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Thermal burn	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Wound	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Wrist fracture	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Investigations	7 (8.5%)	17 (18.7%)
Alanine aminotransferase increased	3 (3.7%)	8 (8.8%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	7 (7.7%)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (3.7%)	3 (3.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (2.4%)	3 (3.3%)
Blood pressure increased	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0%)	2 (2.2%)
Blood bilirubin increased	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Blood triglycerides abnormal	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Blood urea increased	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Blood urine present	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Capillary fragility increased	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Eosinophil count increased	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Protein urine present	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Red blood cells urine positive	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Weight increased	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (11.0%)	12 (13.2%)
Psoriasis	3 (3.7%)	3 (3.3%)
Pruritus	0 (0.0%)	2 (2.2%)
Rash	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Alopecia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Angioedema	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Dermatitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Erythema	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Nail discolouration	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Papule	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Rash pruritic	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Rosacea	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Seborrhoea	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Urticaria	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Xanthoma	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (14.6%)	8 (8.8%)
Arthralgia	5 (6.1%)	1 (1.1%)
Spinal pain	2 (2.4%)	3 (3.3%)
Psoriatic arthropathy	2 (2.4%)	1 (1.1%)
Back pain	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Groin pain	1 (1.2%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Intervertebral disc disorder	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Intervertebral disc protrusion	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Joint swelling	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Osteochondrosis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pain in extremity	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Tendon disorder	1 (1.2%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	6 (7.3%)	11 (12.1%)
Injection site erythema	0 (0.0%)	5 (5.5%)
Injection site swelling	0 (0.0%)	3 (3.3%)
Fatigue	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Application site haemorrhage	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Asthenia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Chest pain	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Drug intolerance	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injection site bruising	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injection site extravasation	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injection site pain	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injection site pruritus	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injection site reaction	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Peripheral swelling	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Pyrexia	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Thirst	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	6 (7.3%)	9 (9.9%)
Headache	3 (3.7%)	7 (7.7%)
Carpal tunnel syndrome	2 (2.4%)	0 (0.0%)
Restless legs syndrome	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Migraine	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Paraesthesia	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (7.3%)	5 (5.5%)
Oropharyngeal pain	2 (2.4%)	1 (1.1%)
Cough	2 (2.4%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Epistaxis	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Nasal dryness	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Rhinorrhoea	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Sinus congestion	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Upper respiratory tract inflammation	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	3 (3.7%)	4 (4.4%)
Hypercholesterolaemia	2 (2.4%)	0 (0.0%)
Diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Dyslipidaemia	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Hyperlipidaemia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Type 2 diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Renal and urinary disorders	4 (4.9%)	3 (3.3%)
Dysuria	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Calculus urinary	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Haematuria	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Micturition urgency	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Nephrolithiasis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Renal colic	1 (1.2%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Vascular disorders	0 (0.0%)	6 (6.6%)
Hypertension	0 (0.0%)	4 (4.4%)
Haematoma	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Phlebitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (3.7%)	2 (2.2%)
Anaemia	0 (0.0%)	2 (2.2%)
Lymphadenopathy	2 (2.4%)	0 (0.0%)
Neutropenia	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	1 (1.2%)	4 (4.4%)
Hepatic steatosis	0 (0.0%)	2 (2.2%)
Bile duct stone	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Hepatomegaly	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Hypertransaminasaemia	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Non-alcoholic steatohepatitis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Eye disorders	3 (3.7%)	1 (1.1%)
Eye inflammation	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Conjunctivitis allergic	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Uveitis	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	1 (1.2%)	3 (3.3%)
Breast mass	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Erectile dysfunction	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Postmenopausal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Vulvovaginal pruritus	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	2 (2.4%)	1 (1.1%)
Anxiety	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Depression	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Insomnia	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Palpitations	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Ventricular extrasystoles	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Skin papilloma	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Vertigo positional	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Immune system disorders	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Seasonal allergy	1 (1.2%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: >=60 years , N	25	15
Any Adverse Event (AE)	15 (60.0%)	12 (80.0%)
Infections and infestations	6 (24.0%)	9 (60.0%)
Upper respiratory tract infection	3 (12.0%)	3 (20.0%)
Nasopharyngitis	3 (12.0%)	1 (6.7%)
Urinary tract infection	1 (4.0%)	3 (20.0%)
Bacteriuria	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Cellulitis	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Influenza	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Localised infection	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Oral herpes	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	6 (24.0%)	4 (26.7%)
Constipation	1 (4.0%)	1 (6.7%)
Dyspepsia	1 (4.0%)	1 (6.7%)
Nausea	1 (4.0%)	1 (6.7%)
Abdominal pain	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Abdominal pain upper	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Abdominal tenderness	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Aphthous ulcer	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Chronic gastritis	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Gastritis	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Hiatus hernia	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Mouth ulceration	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (8.0%)	2 (13.3%)
Contusion	0 (0.0%)	2 (13.3%)
Animal bite	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Fall	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Foot fracture	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Hand fracture	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Limb injury	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Thermal burn	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Wound	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Investigations	3 (12.0%)	1 (6.7%)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (8.0%)	0 (0.0%)
Blood glucose increased	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Weight increased	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (8.0%)	3 (20.0%)
Acne	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Actinic keratosis	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Hyperhidrosis	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Psoriasis	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Rash	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (8.0%)	3 (20.0%)
Back pain	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Costochondritis	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Pain in extremity	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Synovitis	1 (4.0%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
General disorders and administration site conditions	1 (4.0%)	1 (6.7%)
Local swelling	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Peripheral swelling	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Nervous system disorders	4 (16.0%)	1 (6.7%)
Headache	2 (8.0%)	0 (0.0%)
Migraine	2 (8.0%)	0 (0.0%)
Dizziness	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	2 (13.3%)
Bronchitis chronic	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Epistaxis	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (8.0%)	1 (6.7%)
Gout	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Impaired fasting glucose	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Bladder spasm	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Urge incontinence	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	1 (4.0%)	3 (20.0%)
Hypertension	1 (4.0%)	1 (6.7%)
Flushing	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Lymphoedema	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (8.0%)	1 (6.7%)
Anaemia	1 (4.0%)	1 (6.7%)
Neutropenia	1 (4.0%)	1 (6.7%)
Eye disorders	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Retinal artery occlusion	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Reproductive system and breast disorders	1 (4.0%)	1 (6.7%)
Benign prostatic hyperplasia	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Menopausal symptoms	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Rectocele	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	2 (8.0%)	2 (13.3%)
Depression	2 (8.0%)	1 (6.7%)
Insomnia	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	3 (20.0%)
Bradycardia	0 (0.0%)	2 (13.3%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (8.0%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Tinnitus	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Congenital, familial and genetic disorders	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Congenital cystic kidney disease	0 (0.0%)	1 (6.7%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female , N	57	50
Any Adverse Event (AE)	39 (68.4%)	38 (76.0%)
Infections and infestations	21 (36.8%)	24 (48.0%)
Upper respiratory tract infection	4 (7.0%)	6 (12.0%)
Nasopharyngitis	2 (3.5%)	5 (10.0%)
Pharyngitis	1 (1.8%)	6 (12.0%)
Oral herpes	3 (5.3%)	2 (4.0%)
Urinary tract infection	2 (3.5%)	2 (4.0%)
Bronchitis	3 (5.3%)	0 (0.0%)
Herpes simplex	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Herpes zoster	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Localised infection	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Lower respiratory tract infection	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Respiratory tract infection	0 (0.0%)	2 (4.0%)
Sinusitis	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Angular cheilitis	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Bacteriuria	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Enteritis infectious	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Erythema migrans	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Genital candidiasis	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Helicobacter infection	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Influenza	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Scarlet fever	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Tonsillitis	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Tooth abscess	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Tracheitis	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Vaginal infection	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Viral infection	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Vulvovaginal mycotic infection	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Gastrointestinal disorders	11 (19.3%)	10 (20.0%)
Nausea	2 (3.5%)	4 (8.0%)
Diarrhoea	3 (5.3%)	1 (2.0%)
Abdominal pain	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Abdominal pain upper	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Chronic gastritis	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Dyspepsia	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Mouth ulceration	0 (0.0%)	2 (4.0%)
Abdominal tenderness	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Anal fissure	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Aphthous ulcer	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Constipation	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Gastritis	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Hiatus hernia	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Oedema mouth	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Stomatitis	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Toothache	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Nervous system disorders	10 (17.5%)	8 (16.0%)
Headache	5 (8.8%)	6 (12.0%)
Migraine	3 (5.3%)	0 (0.0%)
Carpal tunnel syndrome	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Restless legs syndrome	1 (1.8%)	1 (2.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Dizziness	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Paraesthesia	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (10.5%)	10 (20.0%)
Psoriasis	1 (1.8%)	2 (4.0%)
Rash	1 (1.8%)	2 (4.0%)
Pruritus	0 (0.0%)	2 (4.0%)
Actinic keratosis	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Angioedema	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Dermatitis	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Erythema	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Hyperhidrosis	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Rash pruritic	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Rosacea	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Urticaria	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Xanthoma	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (17.5%)	4 (8.0%)
Arthralgia	4 (7.0%)	0 (0.0%)
Back pain	2 (3.5%)	1 (2.0%)
Pain in extremity	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Costochondritis	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Intervertebral disc protrusion	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Joint swelling	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Osteochondrosis	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Spinal pain	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Synovitis	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (14.0%)	5 (10.0%)
Fall	3 (5.3%)	1 (2.0%)
Contusion	0 (0.0%)	3 (6.0%)
Laceration	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Ligament sprain	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Animal bite	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Arthropod bite	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Foot fracture	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Hand fracture	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Injection related reaction	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Joint injury	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Limb injury	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Muscle strain	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Thermal burn	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Wound	1 (1.8%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	3 (5.3%)	9 (18.0%)
Injection site erythema	0 (0.0%)	4 (8.0%)
Injection site swelling	0 (0.0%)	2 (4.0%)
Asthenia	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Chest pain	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Fatigue	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Injection site bruising	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Injection site extravasation	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Injection site pain	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Injection site pruritus	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Injection site reaction	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Local swelling	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Peripheral swelling	0 (0.0%)	1 (2.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Investigations	5 (8.8%)	6 (12.0%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	2 (4.0%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	2 (4.0%)
Blood pressure increased	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Blood bilirubin increased	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Blood glucose increased	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Blood triglycerides abnormal	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Capillary fragility increased	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Eosinophil count increased	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Weight increased	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (8.8%)	3 (6.0%)
Cough	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Epistaxis	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Nasal dryness	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Oropharyngeal pain	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract inflammation	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	3 (5.3%)	2 (4.0%)
Dysuria	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Bladder spasm	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Calculus urinary	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Micturition urgency	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Urge incontinence	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (3.5%)	2 (4.0%)
Anaemia	1 (1.8%)	2 (4.0%)
Lymphadenopathy	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Neutropenia	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Cardiac disorders	1 (1.8%)	3 (6.0%)
Bradycardia	0 (0.0%)	2 (4.0%)
Palpitations	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Ventricular extrasystoles	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	1 (1.8%)	3 (6.0%)
Hepatic steatosis	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Hepatomegaly	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Hypertransaminasaemia	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Non-alcoholic steatohepatitis	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (3.5%)	2 (4.0%)
Diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Hypercholesterolaemia	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Impaired fasting glucose	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	3 (5.3%)	1 (2.0%)
Depression	2 (3.5%)	1 (2.0%)
Anxiety	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	2 (3.5%)	2 (4.0%)
Breast mass	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Menopausal symptoms	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Postmenopausal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Rectocele	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Vulvovaginal pruritus	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (3.5%)	1 (2.0%)
Infected neoplasm	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Skin papilloma	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	0 (0.0%)	3 (6.0%)
Flushing	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Hypertension	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Phlebitis	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	2 (4.0%)
Tinnitus	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Vertigo positional	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Eye disorders	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Conjunctivitis allergic	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Retinal artery occlusion	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Immune system disorders	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Seasonal allergy	1 (1.8%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Male , N	50	56
Any Adverse Event (AE)	32 (64.0%)	38 (67.9%)
Infections and infestations	19 (38.0%)	18 (32.1%)
Nasopharyngitis	6 (12.0%)	6 (10.7%)
Upper respiratory tract infection	6 (12.0%)	2 (3.6%)
Pharyngitis	4 (8.0%)	1 (1.8%)
Bronchitis	2 (4.0%)	2 (3.6%)
Rhinitis	1 (2.0%)	1 (1.8%)
Tonsillitis	2 (4.0%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Cellulitis	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Conjunctivitis	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Ear infection	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Enteritis infectious	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Enterobiasis	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Folliculitis	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Gastroenteritis	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Hand-foot-and-mouth disease	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Helicobacter infection	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Influenza	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Laryngitis	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Lower respiratory tract infection	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Oral herpes	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Staphylococcal infection	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Tooth abscess	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Tracheobronchitis	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Viral infection	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	6 (12.0%)	7 (12.5%)
Nausea	1 (2.0%)	2 (3.6%)
Vomiting	0 (0.0%)	3 (5.4%)
Abdominal pain	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Abdominal pain lower	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Constipation	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Dry mouth	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Dyspepsia	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Gastritis	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Haemorrhoids	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Mouth ulceration	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Stomatitis	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Nervous system disorders	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Headache	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (10.0%)	5 (8.9%)
Psoriasis	2 (4.0%)	2 (3.6%)
Acne	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Alopecia	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Nail discolouration	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Papule	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Seborrhoea	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0%)	1 (1.8%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (8.0%)	7 (12.5%)
Spinal pain	1 (2.0%)	3 (5.4%)
Psoriatic arthropathy	2 (4.0%)	1 (1.8%)
Arthralgia	1 (2.0%)	1 (1.8%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Groin pain	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Intervertebral disc disorder	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Muscle spasms	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Tendon disorder	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	9 (18.0%)	6 (10.7%)
Contusion	4 (8.0%)	1 (1.8%)
Joint injury	1 (2.0%)	1 (1.8%)
Ligament sprain	2 (4.0%)	0 (0.0%)
Arthropod bite	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Fall	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Hand fracture	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Limb injury	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Muscle strain	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Thermal burn	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Wound	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Wrist fracture	1 (2.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	4 (8.0%)	3 (5.4%)
Application site haemorrhage	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Drug intolerance	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Fatigue	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Injection site erythema	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Injection site swelling	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Peripheral swelling	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Pyrexia	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Thirst	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Investigations	5 (10.0%)	12 (21.4%)
Alanine aminotransferase increased	3 (6.0%)	6 (10.7%)
Blood creatine phosphokinase increased	4 (8.0%)	3 (5.4%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	5 (8.9%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (2.0%)	2 (3.6%)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Blood urea increased	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Blood urine present	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Protein urine present	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Red blood cells urine positive	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Weight increased	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2.0%)	4 (7.1%)
Oropharyngeal pain	1 (2.0%)	1 (1.8%)
Bronchitis chronic	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Rhinorrhoea	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Sinus congestion	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Renal and urinary disorders	2 (4.0%)	1 (1.8%)
Haematuria	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Nephrolithiasis	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Renal colic	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (6.0%)	1 (1.8%)
Neutropenia	2 (4.0%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Anaemia	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Lymphadenopathy	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Bile duct stone	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Hepatic steatosis	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Metabolism and nutrition disorders	3 (6.0%)	3 (5.4%)
Dyslipidaemia	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Gout	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Hypercholesterolaemia	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Hyperlipidaemia	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Type 2 diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Psychiatric disorders	1 (2.0%)	2 (3.6%)
Insomnia	1 (2.0%)	1 (1.8%)
Depression	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Benign prostatic hyperplasia	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Erectile dysfunction	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	1 (2.0%)	6 (10.7%)
Hypertension	1 (2.0%)	4 (7.1%)
Haematoma	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Lymphoedema	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Eye disorders	2 (4.0%)	1 (1.8%)
Eye inflammation	1 (2.0%)	1 (1.8%)
Uveitis	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Congenital cystic kidney disease	0 (0.0%)	1 (1.8%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4 , N	27	32
Any Adverse Event (AE)	22 (81.5%)	20 (62.5%)
Infections and infestations	12 (44.4%)	7 (21.9%)
Upper respiratory tract infection	4 (14.8%)	2 (6.3%)
Nasopharyngitis	4 (14.8%)	1 (3.1%)
Bronchitis	2 (7.4%)	0 (0.0%)
Oral herpes	1 (3.7%)	1 (3.1%)
Rhinitis	1 (3.7%)	1 (3.1%)
Angular cheilitis	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Conjunctivitis	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Erythema migrans	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Laryngitis	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Lower respiratory tract infection	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Tonsillitis	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	9 (33.3%)	4 (12.5%)
Nausea	3 (11.1%)	1 (3.1%)
Abdominal pain upper	1 (3.7%)	1 (3.1%)
Abdominal pain lower	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Abdominal tenderness	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Chronic gastritis	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Constipation	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Dyspepsia	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Hiatus hernia	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Mouth ulceration	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Oedema mouth	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Stomatitis	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Vomiting	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (18.5%)	6 (18.8%)
Contusion	1 (3.7%)	3 (9.4%)
Laceration	2 (7.4%)	0 (0.0%)
Ligament sprain	1 (3.7%)	1 (3.1%)
Arthropod bite	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Fall	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Hand fracture	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Injection related reaction	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Limb injury	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Muscle strain	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Investigations	5 (18.5%)	6 (18.8%)
Alanine aminotransferase increased	3 (11.1%)	2 (6.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (7.4%)	1 (3.1%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	2 (6.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0%)	2 (6.3%)
Blood bilirubin increased	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Blood triglycerides abnormal	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Eosinophil count increased	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (18.5%)	6 (18.8%)
Psoriasis	0 (0.0%)	3 (9.4%)
Acne	1 (3.7%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Alopecia	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Dermatitis	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Erythema	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Nail discolouration	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Pruritus	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Seborrhoea	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Urticaria	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (22.2%)	3 (9.4%)
Spinal pain	0 (0.0%)	3 (9.4%)
Arthralgia	2 (7.4%)	0 (0.0%)
Groin pain	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Intervertebral disc protrusion	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Joint swelling	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Synovitis	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Tendon disorder	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	3 (11.1%)	3 (9.4%)
Headache	1 (3.7%)	3 (9.4%)
Carpal tunnel syndrome	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (3.7%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	1 (3.7%)	3 (9.4%)
Injection site erythema	0 (0.0%)	3 (9.4%)
Injection site swelling	0 (0.0%)	2 (6.3%)
Thirst	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	1 (3.7%)	3 (9.4%)
Hypertension	1 (3.7%)	3 (9.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (7.4%)	1 (3.1%)
Cough	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Oropharyngeal pain	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Rhinorrhoea	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (7.4%)	0 (0.0%)
Anaemia	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Lymphadenopathy	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Eye disorders	1 (3.7%)	1 (3.1%)
Conjunctivitis allergic	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Eye inflammation	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0%)	2 (6.3%)
Hyperlipidaemia	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Type 2 diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Psychiatric disorders	1 (3.7%)	1 (3.1%)
Depression	1 (3.7%)	1 (3.1%)
Reproductive system and breast disorders	1 (3.7%)	1 (3.1%)
Breast mass	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Vulvovaginal pruritus	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Tinnitus	0 (0.0%)	1 (3.1%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Immune system disorders	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Seasonal allergy	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Dysuria	1 (3.7%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS >=5.4 , N	78	74
Any Adverse Event (AE)	47 (60.3%)	56 (75.7%)
Infections and infestations	27 (34.6%)	35 (47.3%)
Nasopharyngitis	4 (5.1%)	10 (13.5%)
Upper respiratory tract infection	6 (7.7%)	6 (8.1%)
Pharyngitis	5 (6.4%)	6 (8.1%)
Bronchitis	3 (3.8%)	2 (2.7%)
Urinary tract infection	1 (1.3%)	4 (5.4%)
Oral herpes	2 (2.6%)	2 (2.7%)
Enteritis infectious	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Gastroenteritis	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Helicobacter infection	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Herpes simplex	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Herpes zoster	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Influenza	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Localised infection	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Respiratory tract infection	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Sinusitis	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Tonsillitis	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Tooth abscess	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Viral infection	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Bacteriuria	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Cellulitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Ear infection	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Enterobiasis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Folliculitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Genital candidiasis	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Hand-foot-and-mouth disease	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Lower respiratory tract infection	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Scarlet fever	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Staphylococcal infection	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Tracheitis	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Tracheobronchitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Vaginal infection	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Vulvovaginal mycotic infection	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	8 (10.3%)	13 (17.6%)
Diarrhoea	3 (3.8%)	2 (2.7%)
Nausea	0 (0.0%)	5 (6.8%)
Abdominal pain	1 (1.3%)	2 (2.7%)
Dyspepsia	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Gastritis	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Mouth ulceration	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Vomiting	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Anal fissure	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Aphthous ulcer	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Constipation	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Dry mouth	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Haemorrhoids	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Stomatitis	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Toothache	0 (0.0%)	1 (1.4%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (14.1%)	5 (6.8%)
Contusion	3 (3.8%)	1 (1.4%)
Fall	2 (2.6%)	1 (1.4%)
Joint injury	2 (2.6%)	1 (1.4%)
Ligament sprain	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Thermal burn	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Wound	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Animal bite	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Arthropod bite	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Foot fracture	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Hand fracture	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Limb injury	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Muscle strain	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Wrist fracture	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Investigations	5 (6.4%)	12 (16.2%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	6 (8.1%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	5 (6.8%)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (3.8%)	2 (2.7%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (2.6%)	1 (1.4%)
Blood pressure increased	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Weight increased	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Blood glucose increased	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Blood urea increased	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Blood urine present	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Capillary fragility increased	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Protein urine present	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Red blood cells urine positive	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (7.7%)	9 (12.2%)
Psoriasis	3 (3.8%)	1 (1.4%)
Rash	1 (1.3%)	2 (2.7%)
Actinic keratosis	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Angioedema	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Hyperhidrosis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Papule	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Pruritus	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Rash pruritic	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Rosacea	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Xanthoma	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (10.3%)	8 (10.8%)
Arthralgia	3 (3.8%)	1 (1.4%)
Back pain	2 (2.6%)	1 (1.4%)
Psoriatic arthropathy	2 (2.6%)	1 (1.4%)
Pain in extremity	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Spinal pain	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Costochondritis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Intervertebral disc disorder	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Osteochondrosis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Nervous system disorders	6 (7.7%)	7 (9.5%)
Headache	4 (5.1%)	4 (5.4%)
Migraine	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Restless legs syndrome	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Dizziness	0 (0.0%)	1 (1.4%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Paraesthesia	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	6 (7.7%)	9 (12.2%)
Fatigue	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Injection site erythema	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Peripheral swelling	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Application site haemorrhage	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Asthenia	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Chest pain	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Drug intolerance	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection site bruising	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection site extravasation	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection site pain	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection site pruritus	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection site reaction	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection site swelling	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Local swelling	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Pyrexia	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	0 (0.0%)	6 (8.1%)
Hypertension	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Flushing	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Haematoma	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Lymphoedema	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Phlebitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (5.1%)	6 (8.1%)
Epistaxis	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Oropharyngeal pain	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Bronchitis chronic	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Cough	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Nasal dryness	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Sinus congestion	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Upper respiratory tract inflammation	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (3.8%)	3 (4.1%)
Anaemia	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Neutropenia	2 (2.6%)	1 (1.4%)
Lymphadenopathy	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Eye disorders	2 (2.6%)	1 (1.4%)
Eye inflammation	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Retinal artery occlusion	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Uveitis	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	5 (6.4%)	3 (4.1%)
Hypercholesterolaemia	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Dyslipidaemia	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Gout	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Impaired fasting glucose	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	3 (3.8%)	2 (2.7%)
Depression	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Insomnia	1 (1.3%)	1 (1.4%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Anxiety	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	1 (1.3%)	3 (4.1%)
Benign prostatic hyperplasia	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Erectile dysfunction	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Menopausal symptoms	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Postmenopausal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Rectocele	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Vertigo positional	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (2.6%)	1 (1.4%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Skin papilloma	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Renal and urinary disorders	4 (5.1%)	3 (4.1%)
Bladder spasm	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Calculus urinary	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Dysuria	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Haematuria	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Micturition urgency	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Nephrolithiasis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Renal colic	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Urge incontinence	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	1 (1.3%)	4 (5.4%)
Bradycardia	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Palpitations	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Ventricular extrasystoles	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	1 (1.3%)	4 (5.4%)
Hepatic steatosis	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Bile duct stone	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Hepatomegaly	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Hypertransaminasaemia	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Non-alcoholic steatohepatitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Congenital, familial and genetic disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Congenital cystic kidney disease	0 (0.0%)	1 (1.4%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World , N	30	19
Any Adverse Event (AE)	22 (73.3%)	12 (63.2%)
Infections and infestations	11 (36.7%)	7 (36.8%)
Upper respiratory tract infection	3 (10.0%)	5 (26.3%)
Herpes zoster	2 (6.7%)	0 (0.0%)
Nasopharyngitis	2 (6.7%)	0 (0.0%)
Tooth abscess	2 (6.7%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	1 (3.3%)	1 (5.3%)
Cellulitis	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Gastroenteritis	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Influenza	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Localised infection	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Lower respiratory tract infection	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Rhinitis	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	7 (23.3%)	3 (15.8%)
Contusion	1 (3.3%)	2 (10.5%)
Laceration	2 (6.7%)	0 (0.0%)
Muscle strain	1 (3.3%)	1 (5.3%)
Animal bite	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Fall	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Foot fracture	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Hand fracture	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Joint injury	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Ligament sprain	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Limb injury	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Thermal burn	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	6 (20.0%)	3 (15.8%)
Nausea	3 (10.0%)	1 (5.3%)
Vomiting	0 (0.0%)	2 (10.5%)
Abdominal pain	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Abdominal pain lower	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Abdominal tenderness	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Diarrhoea	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Stomatitis	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (16.7%)	2 (10.5%)
Arthralgia	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Back pain	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Costochondritis	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Groin pain	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Intervertebral disc protrusion	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Joint swelling	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Synovitis	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Tendon disorder	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	4 (13.3%)	2 (10.5%)
Migraine	3 (10.0%)	0 (0.0%)
Headache	1 (3.3%)	1 (5.3%)
Dizziness	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Restless legs syndrome	1 (3.3%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (10.0%)	3 (15.8%)
Epistaxis	1 (3.3%)	1 (5.3%)
Oropharyngeal pain	1 (3.3%)	1 (5.3%)
Cough	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Sinus congestion	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Psychiatric disorders	3 (10.0%)	2 (10.5%)
Depression	1 (3.3%)	1 (5.3%)
Insomnia	1 (3.3%)	1 (5.3%)
Anxiety	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (10.0%)	0 (0.0%)
Lymphadenopathy	2 (6.7%)	0 (0.0%)
Anaemia	1 (3.3%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	3 (10.0%)	0 (0.0%)
Chest pain	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Local swelling	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Peripheral swelling	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (6.7%)	1 (5.3%)
Diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Gout	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Hypercholesterolaemia	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (6.7%)	1 (5.3%)
Hyperhidrosis	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Seborrhoea	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Urticaria	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	0 (0.0%)	3 (15.8%)
Flushing	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Hypertension	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Lymphoedema	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	2 (10.5%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Bradycardia	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Eye disorders	2 (6.7%)	0 (0.0%)
Conjunctivitis allergic	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Eye inflammation	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (6.7%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	1 (3.3%)	1 (5.3%)
Erectile dysfunction	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Menopausal symptoms	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Rectocele	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Seasonal allergy	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Investigations	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Weight increased	0 (0.0%)	1 (5.3%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Renal and urinary disorders	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Bladder spasm	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Urge incontinence	1 (3.3%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Russia and Eastern Europe , N	65	72
Any Adverse Event (AE)	38 (58.5%)	50 (69.4%)
Infections and infestations	20 (30.8%)	27 (37.5%)
Nasopharyngitis	3 (4.6%)	8 (11.1%)
Pharyngitis	3 (4.6%)	5 (6.9%)
Bronchitis	4 (6.2%)	2 (2.8%)
Upper respiratory tract infection	4 (6.2%)	2 (2.8%)
Oral herpes	2 (3.1%)	3 (4.2%)
Urinary tract infection	1 (1.5%)	3 (4.2%)
Tonsillitis	2 (3.1%)	1 (1.4%)
Enteritis infectious	1 (1.5%)	1 (1.4%)
Helicobacter infection	0 (0.0%)	2 (2.8%)
Viral infection	2 (3.1%)	0 (0.0%)
Angular cheilitis	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Bacteriuria	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Conjunctivitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Enterobiasis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Erythema migrans	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Genital candidiasis	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Influenza	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Laryngitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Rhinitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Sinusitis	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Staphylococcal infection	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Tracheitis	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Tracheobronchitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Vaginal infection	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Vulvovaginal mycotic infection	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	7 (10.8%)	6 (8.3%)
Contusion	2 (3.1%)	1 (1.4%)
Arthropod bite	0 (0.0%)	2 (2.8%)
Joint injury	1 (1.5%)	1 (1.4%)
Ligament sprain	2 (3.1%)	0 (0.0%)
Hand fracture	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection related reaction	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Limb injury	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Wrist fracture	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	6 (9.2%)	7 (9.7%)
Dyspepsia	2 (3.1%)	1 (1.4%)
Nausea	0 (0.0%)	3 (4.2%)
Chronic gastritis	1 (1.5%)	1 (1.4%)
Diarrhoea	1 (1.5%)	1 (1.4%)
Abdominal pain upper	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Constipation	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Gastritis	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Haemorrhoids	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Hiatus hernia	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Oedema mouth	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Stomatitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (9.2%)	7 (9.7%)
Spinal pain	2 (3.1%)	3 (4.2%)
Arthralgia	4 (6.2%)	0 (0.0%)
Psoriatic arthropathy	2 (3.1%)	1 (1.4%)
Back pain	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Intervertebral disc disorder	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Osteochondrosis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Nervous system disorders	2 (3.1%)	5 (6.9%)
Headache	1 (1.5%)	5 (6.9%)
Carpal tunnel syndrome	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.1%)	3 (4.2%)
Bronchitis chronic	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Cough	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Rhinorrhoea	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Upper respiratory tract inflammation	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (3.1%)	3 (4.2%)
Anaemia	0 (0.0%)	3 (4.2%)
Neutropenia	2 (3.1%)	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	1 (1.5%)	7 (9.7%)
Injection site erythema	0 (0.0%)	4 (5.6%)
Injection site swelling	0 (0.0%)	3 (4.2%)
Application site haemorrhage	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Drug intolerance	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection site bruising	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection site extravasation	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection site pain	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection site pruritus	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (3.1%)	4 (5.6%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	2 (2.8%)
Hypercholesterolaemia	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Hyperlipidaemia	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Impaired fasting glucose	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Type 2 diabetes mellitus	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (9.2%)	10 (13.9%)
Psoriasis	3 (4.6%)	2 (2.8%)
Rash	1 (1.5%)	2 (2.8%)
Acne	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Alopecia	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Angioedema	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Dermatitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Rash pruritic	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Rosacea	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Xanthoma	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Vascular disorders	0 (0.0%)	4 (5.6%)
Hypertension	0 (0.0%)	3 (4.2%)
Phlebitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Cardiac disorders	1 (1.5%)	1 (1.4%)
Palpitations	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Ventricular extrasystoles	1 (1.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Eye disorders	1 (1.5%)	2 (2.8%)
Eye inflammation	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Retinal artery occlusion	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Uveitis	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.5%)	1 (1.4%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Skin papilloma	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Reproductive system and breast disorders	1 (1.5%)	2 (2.8%)
Benign prostatic hyperplasia	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Postmenopausal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Vulvovaginal pruritus	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Investigations	7 (10.8%)	15 (20.8%)
Alanine aminotransferase increased	2 (3.1%)	7 (9.7%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	6 (8.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	4 (6.2%)	2 (2.8%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (3.1%)	3 (4.2%)
Blood pressure increased	1 (1.5%)	1 (1.4%)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0%)	2 (2.8%)
Blood bilirubin increased	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Blood urea increased	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Blood urine present	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Capillary fragility increased	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Eosinophil count increased	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Protein urine present	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Red blood cells urine positive	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Renal and urinary disorders	4 (6.2%)	2 (2.8%)
Calculus urinary	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Dysuria	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Haematuria	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Micturition urgency	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Nephrolithiasis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Renal colic	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	1 (1.5%)	3 (4.2%)
Hepatic steatosis	0 (0.0%)	2 (2.8%)
Bile duct stone	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Hypertransaminasaemia	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Non-alcoholic steatohepatitis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Congenital, familial and genetic disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Congenital cystic kidney disease	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Tinnitus	0 (0.0%)	1 (1.4%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Western Europe , N	12	15
Any Adverse Event (AE)	11 (91.7%)	14 (93.3%)
Infections and infestations	9 (75.0%)	8 (53.3%)
Nasopharyngitis	3 (25.0%)	3 (20.0%)
Upper respiratory tract infection	3 (25.0%)	1 (6.7%)
Pharyngitis	1 (8.3%)	2 (13.3%)
Lower respiratory tract infection	2 (16.7%)	0 (0.0%)
Respiratory tract infection	0 (0.0%)	2 (13.3%)
Bronchitis	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Ear infection	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Folliculitis	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Gastroenteritis	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Hand-foot-and-mouth disease	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Herpes simplex	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Localised infection	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Oral herpes	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Scarlet fever	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Sinusitis	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (25.0%)	2 (13.3%)
Fall	2 (16.7%)	2 (13.3%)
Contusion	1 (8.3%)	1 (6.7%)
Wound	1 (8.3%)	1 (6.7%)
Ligament sprain	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Thermal burn	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	5 (41.7%)	7 (46.7%)
Mouth ulceration	1 (8.3%)	2 (13.3%)
Abdominal pain	1 (8.3%)	1 (6.7%)
Diarrhoea	1 (8.3%)	1 (6.7%)
Nausea	0 (0.0%)	2 (13.3%)
Abdominal pain upper	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Anal fissure	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Aphthous ulcer	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Constipation	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Dry mouth	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Gastritis	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Toothache	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Vomiting	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (25.0%)	2 (13.3%)
Pain in extremity	1 (8.3%)	1 (6.7%)
Arthralgia	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Back pain	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	4 (33.3%)	3 (20.0%)
Headache	3 (25.0%)	1 (6.7%)
Carpal tunnel syndrome	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Paraesthesia	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Restless legs syndrome	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (8.3%)	1 (6.7%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Nasal dryness	0 (0.0%)	1 (6.7%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Oropharyngeal pain	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	1 (8.3%)	1 (6.7%)
Depression	1 (8.3%)	1 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	3 (25.0%)	5 (33.3%)
Fatigue	1 (8.3%)	1 (6.7%)
Asthenia	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Injection site erythema	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Injection site reaction	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Peripheral swelling	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Pyrexia	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Thirst	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Dyslipidaemia	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (25.0%)	4 (26.7%)
Pruritus	0 (0.0%)	2 (13.3%)
Psoriasis	0 (0.0%)	2 (13.3%)
Actinic keratosis	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Erythema	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Nail discolouration	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Papule	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Vascular disorders	1 (8.3%)	2 (13.3%)
Hypertension	1 (8.3%)	1 (6.7%)
Haematoma	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Bradycardia	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Breast mass	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Investigations	3 (25.0%)	2 (13.3%)
Alanine aminotransferase increased	1 (8.3%)	1 (6.7%)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (8.3%)	1 (6.7%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Blood glucose increased	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Blood triglycerides abnormal	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Weight increased	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Dysuria	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Hepatomegaly	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Vertigo positional	0 (0.0%)	1 (6.7%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Any Serious Adverse Event (SAE)	8 (7.5%)	9 (8.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.9%)	2 (1.9%)
Intervertebral disc disorder	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Psoriatic arthropathy	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (2.8%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	2 (1.9%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Bradycardia	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Nausea	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Joint injury	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Nervous system disorders	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Migraine	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Bile duct stone	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Renal and urinary disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Calculus urinary	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Postmenopausal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Angioedema	1 (0.9%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years , N	82	91
Any Serious Adverse Event (SAE)	5 (6.1%)	7 (7.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Joint injury	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Intervertebral disc disorder	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Psoriatic arthropathy	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Bile duct stone	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Renal and urinary disorders	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Calculus urinary	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Postmenopausal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Angioedema	1 (1.2%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: >=60 years , N	25	15
Any Serious Adverse Event (SAE)	3 (12.0%)	2 (13.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Gastrointestinal disorders	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Nausea	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (8.0%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	2 (13.3%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Bradycardia	0 (0.0%)	1 (6.7%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female , N	57	50
Any Serious Adverse Event (SAE)	5 (8.8%)	4 (8.0%)
Gastrointestinal disorders	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Nausea	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Bradycardia	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Nervous system disorders	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Calculus urinary	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Postmenopausal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Angioedema	1 (1.8%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Male , N	50	56
Any Serious Adverse Event (SAE)	3 (6.0%)	5 (8.9%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (2.0%)	1 (1.8%)
Intervertebral disc disorder	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Psoriatic arthropathy	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (2.0%)	1 (1.8%)
Joint injury	1 (2.0%)	1 (1.8%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Bile duct stone	0 (0.0%)	1 (1.8%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4 , N	27	32
Any Serious Adverse Event (SAE)	2 (7.4%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Nausea	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (3.7%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS >=5.4 , N	78	74
Any Serious Adverse Event (SAE)	6 (7.7%)	9 (12.2%)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.3%)	2 (2.7%)
Intervertebral disc disorder	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Psoriatic arthropathy	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Bradycardia	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Joint injury	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Bile duct stone	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Renal and urinary disorders	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Calculus urinary	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Postmenopausal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Angioedema	1 (1.3%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World , N	30	19
Any Serious Adverse Event (SAE)	3 (10.0%)	2 (10.5%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	2 (10.5%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Bradycardia	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (6.7%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Nausea	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Nervous system disorders	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (3.3%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Russia and Eastern Europe , N	65	72
Any Serious Adverse Event (SAE)	5 (7.7%)	5 (6.9%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.5%)	1 (1.4%)
Intervertebral disc disorder	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Psoriatic arthropathy	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.5%)	1 (1.4%)
Joint injury	1 (1.5%)	1 (1.4%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Bile duct stone	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Renal and urinary disorders	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Calculus urinary	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Postmenopausal haemorrhage	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Angioedema	1 (1.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Western Europe , N	12	15
Any Serious Adverse Event (SAE)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
Nervous system disorders	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	1 (6.7%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	1 (6.7%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Event leading to Discontinuation by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Any Adverse Event leading to Treatment Discontinuation	6 (5.6%)	4 (3.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (2.8%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Nausea	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Gastroenteritis	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Anaemia	1 (0.9%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Injection site extravasation	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Injection related reaction	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Investigations	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Nervous system disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Depression	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Cough	1 (0.9%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.3.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Event leading to Discontinuation by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years , N	82	91
Any Adverse Event leading to Treatment Discontinuation	3 (3.7%)	4 (4.4%)
Infections and infestations	1 (1.2%)	1 (1.1%)
Gastroenteritis	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (1.1%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injection site extravasation	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Injection related reaction	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Investigations	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Cough	1 (1.2%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.3.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Event leading to Discontinuation by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: >=60 years , N	25	15
Any Adverse Event leading to Treatment Discontinuation	3 (12.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Nausea	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (8.0%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Anaemia	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Depression	1 (4.0%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.3.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Event leading to Discontinuation by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female , N	57	50
Any Adverse Event leading to Treatment Discontinuation	5 (8.8%)	3 (6.0%)
Gastrointestinal disorders	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Nausea	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	1 (1.8%)	1 (2.0%)
Gastroenteritis	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Anaemia	1 (1.8%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Injection site extravasation	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Injection related reaction	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Nervous system disorders	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Depression	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Cough	1 (1.8%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.3.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Event leading to Discontinuation by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Male , N	50	56
Any Adverse Event leading to Treatment Discontinuation	1 (2.0%)	1 (1.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Investigations	0 (0.0%)	1 (1.8%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	1 (1.8%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.3.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Event leading to Discontinuation by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4 , N	27	32
Any Adverse Event leading to Treatment Discontinuation	2 (7.4%)	1 (3.1%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Anaemia	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Nausea	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Injection related reaction	0 (0.0%)	1 (3.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	1 (3.7%)	0 (0.0%)
Depression	1 (3.7%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.3.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Event leading to Discontinuation by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS >=5.4 , N	78	74
Any Adverse Event leading to Treatment Discontinuation	4 (5.1%)	3 (4.1%)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (2.6%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Gastroenteritis	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection site extravasation	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Investigations	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Cough	1 (1.3%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.3.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Event leading to Discontinuation by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World , N	30	19
Any Adverse Event leading to Treatment Discontinuation	4 (13.3%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (6.7%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Anaemia	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Nausea	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	1 (3.3%)	0 (0.0%)
Depression	1 (3.3%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.3.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Event leading to Discontinuation by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Russia and Eastern Europe , N	65	72
Any Adverse Event leading to Treatment Discontinuation	2 (3.1%)	4 (5.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection site extravasation	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injection related reaction	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Investigations	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Cough	1 (1.5%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.3.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Event leading to Discontinuation by System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Russia and Eastern Europe , N	12	15
Any Adverse Event leading to Treatment Discontinuation	0	0

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Severity and System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Adalimumab 40 mg SC (N=106) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Adverse Event (AE)	71 (66.4%)	61 (57.0%)	30 (28.0%)	7 (6.5%)	76 (71.7%)	64 (60.4%)	41 (38.7%)	6 (5.7%)
Infections and infestations	40 (37.4%)	29 (27.1%)	13 (12.1%)	0 (0.0%)	42 (39.6%)	32 (30.2%)	17 (16.0%)	0 (0.0%)
Nasopharyngitis	8 (7.5%)	6 (5.6%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	11 (10.4%)	10 (9.4%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	10 (9.3%)	7 (6.5%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	8 (7.5%)	5 (4.7%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	5 (4.7%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	7 (6.6%)	5 (4.7%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)
Bronchitis	5 (4.7%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Oral herpes	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	4 (3.8%)	4 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Lower respiratory tract infection	3 (2.8%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory tract infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tonsillitis	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Enteritis infectious	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Helicobacter infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Herpes simplex	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Herpes zoster	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Influenza	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Localised infection	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Rhinitis	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sinusitis	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tooth abscess	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Viral infection	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Angular cheilitis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bacteriuria	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cellulitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Conjunctivitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Ear infection	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Enterobiasis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Erythema migrans	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Folliculitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Genital candidiasis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hand-foot-and-mouth disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Laryngitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Scarlet fever	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Staphylococcal infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tracheitis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tracheobronchitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vaginal infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vulvovaginal mycotic infection	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	17 (15.9%)	14 (13.1%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	17 (16.0%)	12 (11.3%)	4 (3.8%)	1 (0.9%)
Nausea	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	6 (5.7%)	5 (4.7%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	3 (2.8%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abdominal pain	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Dyspepsia	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mouth ulceration	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vomiting	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Abdominal pain upper	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Chronic gastritis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Constipation	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastritis	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Stomatitis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Abdominal pain lower	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abdominal tenderness	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anal fissure	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Aphthous ulcer	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Severity and System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class / Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Adalimumab 40 mg SC (N=106) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Dry mouth	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemorrhoids	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hiatus hernia	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Oedema mouth	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Toothache	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	17 (15.9%)	12 (11.2%)	5 (4.7%)	0 (0.0%)	11 (10.4%)	8 (7.5%)	6 (5.7%)	0 (0.0%)
Contusion	4 (3.7%)	4 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (3.8%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Fall	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ligament sprain	3 (2.8%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Joint injury	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Arthropod bite	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hand fracture	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Laceration	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Limb injury	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle strain	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Thermal burn	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Wound	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Animal bite	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Foot fracture	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection related reaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Wrist fracture	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	10 (9.3%)	8 (7.5%)	4 (3.7%)	0 (0.0%)	18 (17.0%)	16 (15.1%)	4 (3.8%)	2 (1.9%)
Alanine aminotransferase increased	3 (2.8%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	8 (7.5%)	7 (6.6%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Blood creatine phosphokinase increased	5 (4.7%)	5 (4.7%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (6.6%)	6 (5.7%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Blood pressure increased	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Weight increased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood bilirubin increased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood glucose increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood triglycerides abnormal	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood urea increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood urine present	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Capillary fragility increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eosinophil count increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Protein urine present	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Red blood cells urine positive	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (10.3%)	7 (6.5%)	4 (3.7%)	0 (0.0%)	15 (14.2%)	9 (8.5%)	7 (6.6%)	0 (0.0%)
Psoriasis	3 (2.8%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	4 (3.8%)	0 (0.0%)	4 (3.8%)	0 (0.0%)
Rash	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Pruritus	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Acne	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Actinic keratosis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Alopecia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Angioedema	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dermatitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Erythema	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hyperhidrosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nail discolouration	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Papule	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rash pruritic	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rosacea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Seborrhoea	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Severity and System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class / Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Adalimumab 40 mg SC (N=106) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Urticaria	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Xanthoma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14 (13.1%)	10 (9.3%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	11 (10.4%)	8 (7.5%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)
Arthralgia	5 (4.7%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Spinal pain	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Back pain	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Psoriatic arthropathy	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Costochondritis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Groin pain	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intervertebral disc disorder	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Intervertebral disc protrusion	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Joint swelling	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Osteochondrosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Synovitis	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tendon disorder	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	10 (9.3%)	8 (7.5%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	10 (9.4%)	6 (5.7%)	4 (3.8%)	1 (0.9%)
Headache	5 (4.7%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	7 (6.6%)	5 (4.7%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)
Migraine	3 (2.8%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Carpal tunnel syndrome	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Restless legs syndrome	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dizziness	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Paraesthesia	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	7 (6.5%)	4 (3.7%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	12 (11.3%)	10 (9.4%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Injection site erythema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (4.7%)	5 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site swelling	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fatigue	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peripheral swelling	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Application site haemorrhage	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asthenia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Chest pain	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Drug intolerance	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Injection site bruising	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site extravasation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Injection site pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site pruritus	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site reaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Local swelling	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pyrexia	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Thirst	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (5.6%)	5 (4.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	7 (6.6%)	5 (4.7%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)
Oropharyngeal pain	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cough	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Epistaxis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Bronchitis chronic	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Nasal dryness	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rhinorrhoea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sinus congestion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Severity and System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Adalimumab 40 mg SC (N=106) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Upper respiratory tract inflammation	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	5 (4.7%)	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	5 (4.7%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Hypercholesterolaemia	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypocalcaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diabetes mellitus	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dyslipidaemia	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gout	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hyperlipidaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Impaired fasting glucose	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Type 2 diabetes mellitus	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	9 (8.5%)	5 (4.7%)	4 (3.8%)	0 (0.0%)
Hypertension	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	5 (4.7%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Flushing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haematoma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Lymphoedema	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Phlebitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	5 (4.7%)	5 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anaemia	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neutropenia	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Lymphadenopathy	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	5 (4.7%)	4 (3.7%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysuria	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bladder spasm	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Calculus urinary	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haematuria	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Micturition urgency	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nephrolithiasis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal colic	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urge incontinence	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	4 (3.7%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Depression	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Insomnia	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anxiety	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	2 (1.9%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	4 (3.8%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Benign prostatic hyperplasia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Breast mass	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Erectile dysfunction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Menopausal symptoms	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Postmenopausal haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Rectocele	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vulvovaginal pruritus	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (3.8%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)
Bradycardia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Palpitations	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Ventricular extrasystoles	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	3 (2.8%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Eye inflammation	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Conjunctivitis allergic	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Retinal artery occlusion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Uveitis	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Severity and System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Adalimumab 40 mg SC (N=106) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Hepatobiliary disorders	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	4 (3.8%)	4 (3.8%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Hepatic steatosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bile duct stone	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Hepatomegaly	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypertransaminasaemia	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Non-alcoholic steatohepatitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin papilloma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tinnitus	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vertigo positional	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Congenital cystic kidney disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Seasonal allergy	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.5
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Severity and System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Adalimumab 40 mg SC (N=106) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Adverse Event (AE)	8 (7.5%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	5 (4.7%)	9 (8.5%)	1 (0.9%)	7 (6.6%)	2 (1.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)
Intervertebral disc disorder	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Psoriatic arthropathy	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Bradycardia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Nausea	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Joint injury	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Transient ischaemic attack	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Bile duct stone	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Calculus urinary	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Postmenopausal haemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Dyspnoea exertional	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Angioedema	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.1.6
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Treatment-Emergent Adverse Event leading to Discontinuation by Severity and System Organ Class (SOC) and Preferred term (PT)
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Tofacitinib 5 mg BID (N=107) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Adalimumab 40 mg SC (N=106) Any Grade n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Adverse Event (AE)	6 (5.6%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	5 (4.7%)	4 (3.8%)	1 (0.9%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infected neoplasm	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Squamous cell carcinoma of the vulva	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Chronic gastritis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Nausea	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Herpes simplex	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pyoderma streptococcal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anaemia	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Injection site extravasation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Injection related reaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Investigations	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Nervous system disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Migraine	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Depression	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cough	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Adverse events were coded using MedDRA Version 18.1
Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.

Table 14.4.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	71/107 (66.4)	76/106 (71.7)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.925 (0.773, 1.108)	
P-value	0.3999	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.779 (0.435, 1.394)	
P-value	0.3996	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.053 (-0.177, 0.071)	
P-value	0.3983	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.1.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	56/82 (68.3)	64/91 (70.3)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.971 (0.796, 1.185)	
P-value	0.7721	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.909 (0.476, 1.735)	
P-value	0.7717	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.020 (-0.158, 0.117)	
P-value	0.7718	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	15/25 (60.0)	12/15 (80.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.750 (0.499, 1.128)	
P-value	0.1670	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.375 (0.084, 1.676)	
P-value	0.1991	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.200 (-0.479, 0.079)	
P-value	0.1601	
Test for interaction [b]	0.2645	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.1.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	39/57 (68.4)	38/50 (76.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.900 (0.712, 1.139)	
P-value	0.3815	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.684 (0.291, 1.611)	
P-value	0.3850	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.076 (-0.245, 0.093)	
P-value	0.3795	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	32/50 (64.0)	38/56 (67.9)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.943 (0.716, 1.242)	
P-value	0.6768	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.842 (0.377, 1.883)	
P-value	0.6756	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.039 (-0.219, 0.142)	
P-value	0.6757	
Test for interaction [b]	0.7999	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.1.3
Tofacitinib Protocol A3921091
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	22/27 (81.5)	20/32 (62.5)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.304 (0.944, 1.801)	
P-value	0.1076	
Odds Ratio (95% CI) [a]	2.640 (0.790, 8.820)	
P-value	0.1147	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.190 (-0.033, 0.413)	
P-value	0.0948	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	47/78 (60.3)	56/74 (75.7)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.796 (0.638, 0.994)	
P-value	0.0440	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.487 (0.242, 0.980)	
P-value	0.0436	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.154 (-0.300, -0.008)	
P-value	0.0386	
Test for interaction [b]	0.0135	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.1.4
Tofacitinib Protocol A3921091
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	22/30 (73.3)	12/19 (63.2)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.161 (0.774, 1.742)	
P-value	0.4704	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.604 (0.467, 5.512)	
P-value	0.4530	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.102 (-0.167, 0.370)	
P-value	0.4576	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	38/65 (58.5)	50/72 (69.4)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.842 (0.652, 1.087)	
P-value	0.1873	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.619 (0.306, 1.251)	
P-value	0.1818	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.110 (-0.270, 0.050)	
P-value	0.1791	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	11/12 (91.7)	14/15 (93.3)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.982 (0.790, 1.221)	
P-value	0.8711	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.786 (0.044, 14.026)	
P-value	0.8697	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.017 (-0.218, 0.184)	
P-value	0.8709	
Test for interaction [b]	0.3698	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	8/107 (7.5)	9/106 (8.5)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.881 (0.353, 2.196)	
P-value	0.7850	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.871 (0.323, 2.350)	
P-value	0.7850	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.010 (-0.083, 0.063)	
P-value	0.7849	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.2.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	5/82 (6.1)	7/91 (7.7)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.793 (0.262, 2.401)	
P-value	0.6811	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.779 (0.237, 2.558)	
P-value	0.6808	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.016 (-0.091, 0.059)	
P-value	0.6783	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	3/25 (12.0)	2/15 (13.3)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.900 (0.169, 4.785)	
P-value	0.9016	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.886 (0.130, 6.022)	
P-value	0.9018	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.013 (-0.227, 0.201)	
P-value	0.9028	
Test for interaction [b]	0.9011	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.2.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	5/57 (8.8)	4/50 (8.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.096 (0.311, 3.861)	
P-value	0.8859	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.106 (0.280, 4.366)	
P-value	0.8859	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.008 (-0.097, 0.113)	
P-value	0.8855	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	3/50 (6.0)	5/56 (8.9)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.672 (0.169, 2.670)	
P-value	0.5723	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.651 (0.147, 2.875)	
P-value	0.5712	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.029 (-0.129, 0.070)	
P-value	0.5642	
Test for interaction [b]	0.6073	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	2/27 (7.4)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	5.893 (0.295, 117.690)	
P-value	0.2456	
Odds Ratio (95% CI) [a]	6.373 (0.293, 138.700)	
P-value	0.2386	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.074 (-0.025, 0.173)	
P-value	0.1416	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	6/78 (7.7)	9/74 (12.2)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.632 (0.237, 1.690)	
P-value	0.3609	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.602 (0.203, 1.783)	
P-value	0.3595	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.045 (-0.140, 0.050)	
P-value	0.3569	
Test for interaction [b]	0.1589	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	3/30 (10.0)	2/19 (10.5)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.950 (0.175, 5.171)	
P-value	0.9527	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.944 (0.143, 6.247)	
P-value	0.9527	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.005 (-0.180, 0.170)	
P-value	0.9529	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	5/65 (7.7)	5/72 (6.9)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.108 (0.336, 3.653)	
P-value	0.8666	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.117 (0.308, 4.047)	
P-value	0.8666	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.007 (-0.080, 0.095)	
P-value	0.8669	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	2/15 (13.3)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.246 (0.013, 4.688)	
P-value	0.3512	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.216 (0.009, 4.952)	
P-value	0.3376	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.133 (-0.305, 0.039)	
P-value	0.1287	
Test for interaction [b]	0.6450	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Severe Adverse Events
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	7/107 (6.5)	6/106 (5.7)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.156 (0.402, 3.325)	
P-value	0.7883	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.167 (0.379, 3.594)	
P-value	0.7883	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.009 (-0.055, 0.073)	
P-value	0.7880	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.3.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Severe Adverse Events
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	4/82 (4.9)	5/91 (5.5)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.888 (0.247, 3.195)	
P-value	0.8555	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.882 (0.229, 3.403)	
P-value	0.8554	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.006 (-0.072, 0.060)	
P-value	0.8549	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	3/25 (12.0)	1/15 (6.7)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.800 (0.205, 15.777)	
P-value	0.5956	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.909 (0.180, 20.225)	
P-value	0.5913	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.053 (-0.126, 0.233)	
P-value	0.5600	
Test for interaction [b]	0.5823	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.3.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Severe Adverse Events
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	5/57 (8.8)	1/50 (2.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	4.386 (0.530, 36.292)	
P-value	0.1703	
Odds Ratio (95% CI) [a]	4.712 (0.531, 41.772)	
P-value	0.1639	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.068 (-0.015, 0.151)	
P-value	0.1101	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	2/50 (4.0)	5/56 (8.9)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.448 (0.091, 2.208)	
P-value	0.3238	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.425 (0.079, 2.295)	
P-value	0.3200	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.049 (-0.142, 0.043)	
P-value	0.2956	
Test for interaction [b]	0.0888	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.3.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Severe Adverse Events
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	3/27 (11.1)	2/32 (6.3)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.778 (0.320, 9.872)	
P-value	0.5107	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.875 (0.290, 12.141)	
P-value	0.5095	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.049 (-0.097, 0.194)	
P-value	0.5117	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	4/78 (5.1)	4/74 (5.4)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.949 (0.246, 3.656)	
P-value	0.9390	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.946 (0.228, 3.929)	
P-value	0.9390	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.003 (-0.074, 0.068)	
P-value	0.9391	
Test for interaction [b]	0.5726	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.3.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Severe Adverse Events
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	3/30 (10.0)	2/19 (10.5)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.950 (0.175, 5.171)	
P-value	0.9527	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.944 (0.143, 6.247)	
P-value	0.9527	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.005 (-0.180, 0.170)	
P-value	0.9529	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	4/65 (6.2)	4/72 (5.6)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.108 (0.289, 4.250)	
P-value	0.8815	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.115 (0.267, 4.651)	
P-value	0.8815	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.006 (-0.073, 0.085)	
P-value	0.8817	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	0.8893	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	6/107 (5.6)	4/106 (3.8)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.486 (0.432, 5.116)	
P-value	0.5301	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.515 (0.415, 5.529)	
P-value	0.5295	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.018 (-0.038, 0.075)	
P-value	0.5262	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.4.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	3/82 (3.7)	4/91 (4.4)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.832 (0.192, 3.609)	
P-value	0.8063	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.826 (0.179, 3.805)	
P-value	0.8062	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.007 (-0.066, 0.051)	
P-value	0.8050	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	3/25 (12.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	4.308 (0.238, 78.054)	
P-value	0.3231	
Odds Ratio (95% CI) [a]	4.822 (0.232, 100.106)	
P-value	0.3093	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.120 (-0.007, 0.247)	
P-value	0.0648	
Test for interaction [b]	0.3125	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.4.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	5/57 (8.8)	3/50 (6.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.462 (0.368, 5.812)	
P-value	0.5896	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.506 (0.341, 6.649)	
P-value	0.5886	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.028 (-0.071, 0.126)	
P-value	0.5817	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	1/50 (2.0)	1/56 (1.8)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.120 (0.072, 17.440)	
P-value	0.9355	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.122 (0.068, 18.429)	
P-value	0.9355	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.002 (-0.050, 0.054)	
P-value	0.9357	
Test for interaction [b]	0.8650	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.4.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	2/27 (7.4)	1/32 (3.1)
Relative Risk (95% CI) [a]	2.370 (0.227, 24.735)	
P-value	0.4707	
Odds Ratio (95% CI) [a]	2.480 (0.212, 28.958)	
P-value	0.4689	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.043 (-0.073, 0.159)	
P-value	0.4683	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	4/78 (5.1)	3/74 (4.1)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.265 (0.293, 5.462)	
P-value	0.7528	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.279 (0.276, 5.919)	
P-value	0.7527	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.011 (-0.056, 0.077)	
P-value	0.7514	
Test for interaction [b]	0.6560	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.4.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	4/30 (13.3)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	5.806 (0.330, 102.118)	
P-value	0.2292	
Odds Ratio (95% CI) [a]	6.623 (0.336, 130.345)	
P-value	0.2137	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.133 (0.012, 0.255)	
P-value	0.0317	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	2/65 (3.1)	4/72 (5.6)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.554 (0.105, 2.924)	
P-value	0.4864	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.540 (0.096, 3.049)	
P-value	0.4851	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.025 (-0.092, 0.043)	
P-value	0.4720	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	0.1530	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.5
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Infection and infestation
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	40/107 (37.4)	42/106 (39.6)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.943 (0.672, 1.325)	
P-value	0.7371	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.910 (0.524, 1.580)	
P-value	0.7370	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.022 (-0.153, 0.108)	
P-value	0.7369	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.5.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Infection and infestation
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	34/82 (41.5)	33/91 (36.3)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.143 (0.786, 1.663)	
P-value	0.4833	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.245 (0.674, 2.298)	
P-value	0.4835	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.052 (-0.093, 0.197)	
P-value	0.4832	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	6/25 (24.0)	9/15 (60.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.400 (0.178, 0.900)	
P-value	0.0268	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.211 (0.053, 0.838)	
P-value	0.0271	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.360 (-0.659, -0.061)	
P-value	0.0183	
Test for interaction [b]	0.0212	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.5.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Infection and infestation
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	21/57 (36.8)	24/50 (48.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.768 (0.491, 1.199)	
P-value	0.2448	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.632 (0.292, 1.369)	
P-value	0.2445	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.112 (-0.298, 0.075)	
P-value	0.2415	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	19/50 (38.0)	18/56 (32.1)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.182 (0.703, 1.988)	
P-value	0.5279	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.294 (0.581, 2.881)	
P-value	0.5281	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.059 (-0.123, 0.240)	
P-value	0.5278	
Test for interaction [b]	0.2156	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.5.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Infection and infestation
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	12/27 (44.4)	7/32 (21.9)
Relative Risk (95% CI) [a]	2.032 (0.932, 4.427)	
P-value	0.0744	
Odds Ratio (95% CI) [a]	2.857 (0.922, 8.852)	
P-value	0.0688	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.226 (-0.010, 0.462)	
P-value	0.0608	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	27/78 (34.6)	35/74 (47.3)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.732 (0.496, 1.079)	
P-value	0.1152	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.590 (0.307, 1.133)	
P-value	0.1129	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.127 (-0.282, 0.028)	
P-value	0.1093	
Test for interaction [b]	0.0210	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.5.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Infection and infestation
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	11/30 (36.7)	7/19 (36.8)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.995 (0.468, 2.114)	
P-value	0.9901	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.992 (0.301, 3.268)	
P-value	0.9901	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.002 (-0.279, 0.275)	
P-value	0.9901	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	20/65 (30.8)	27/72 (37.5)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.821 (0.512, 1.314)	
P-value	0.4104	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.741 (0.364, 1.508)	
P-value	0.4079	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.067 (-0.226, 0.091)	
P-value	0.4050	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	9/12 (75.0)	8/15 (53.3)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.406 (0.791, 2.499)	
P-value	0.2453	
Odds Ratio (95% CI) [a]	2.625 (0.502, 13.725)	
P-value	0.2528	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.217 (-0.135, 0.568)	
P-value	0.2274	
Test for interaction [b]	0.3433	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.6
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Severe Infection and infestation
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	0/107 (0.0)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.6.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Severe Infection and infestation
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.6.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Severe Infection and infestation
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.6.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Severe Infection and infestation
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.6.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Severe Infection and infestation
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.7
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Tuberculosis
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	0/107 (0.0)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.7.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Tuberculosis
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.7.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Tuberculosis
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.7.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Tuberculosis
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.7.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Tuberculosis
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.8
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Herpes Zoster
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	2/107 (1.9)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	4.954 (0.241, 101.973)	
P-value	0.2998	
Odds Ratio (95% CI) [a]	5.047 (0.239, 106.394)	
P-value	0.2979	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.019 (-0.007, 0.044)	
P-value	0.1534	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.8.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Herpes Zoster
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	2/82 (2.4)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	5.542 (0.270, 113.774)	
P-value	0.2667	
Odds Ratio (95% CI) [a]	5.683 (0.269, 120.135)	
P-value	0.2644	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.024 (-0.009, 0.058)	
P-value	0.1522	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.8.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Herpes Zoster
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	2/57 (3.5)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	4.397 (0.216, 89.459)	
P-value	0.3354	
Odds Ratio (95% CI) [a]	4.550 (0.213, 97.050)	
P-value	0.3319	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.035 (-0.013, 0.083)	
P-value	0.1500	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.8.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Herpes Zoster
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	2/78 (2.6)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	4.747 (0.232, 97.257)	
P-value	0.3121	
Odds Ratio (95% CI) [a]	4.869 (0.230, 103.133)	
P-value	0.3095	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.026 (-0.009, 0.061)	
P-value	0.1519	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.8.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Herpes Zoster
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	2/30 (6.7)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.226 (0.163, 63.756)	
P-value	0.4417	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.421 (0.156, 75.224)	
P-value	0.4354	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.067 (-0.023, 0.156)	
P-value	0.1432	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.9
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Malignancy excluding Non-Melanoma Skin Cancer
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	3/107 (2.8)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	6.935 (0.363, 132.650)	
P-value	0.1984	
Odds Ratio (95% CI) [a]	7.134 (0.364, 139.815)	
P-value	0.1956	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.028 (-0.003, 0.059)	
P-value	0.0789	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.9.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Malignancy excluding Non-Melanoma Skin Cancer
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	1/82 (1.2)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.325 (0.137, 80.510)	
P-value	0.4599	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.368 (0.135, 83.835)	
P-value	0.4590	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.012 (-0.012, 0.036)	
P-value	0.3143	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	2/25 (8.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.077 (0.158, 60.084)	
P-value	0.4585	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.298 (0.148, 73.452)	
P-value	0.4511	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.080 (-0.026, 0.186)	
P-value	0.1404	
Test for interaction [b]	0.9721	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.9.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Malignancy excluding Non-Melanoma Skin Cancer
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	2/57 (3.5)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	4.397 (0.216, 89.459)	
P-value	0.3354	
Odds Ratio (95% CI) [a]	4.550 (0.213, 97.050)	
P-value	0.3319	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.035 (-0.013, 0.083)	
P-value	0.1500	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	1/50 (2.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.353 (0.140, 80.485)	
P-value	0.4556	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.424 (0.136, 85.983)	
P-value	0.4542	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.020 (-0.019, 0.059)	
P-value	0.3124	
Test for interaction [b]	0.9032	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.9.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Malignancy excluding Non-Melanoma Skin Cancer
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	1/27 (3.7)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.536 (0.150, 83.401)	
P-value	0.4336	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.679 (0.144, 94.082)	
P-value	0.4309	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.037 (-0.034, 0.108)	
P-value	0.3082	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	2/78 (2.6)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	4.747 (0.232, 97.257)	
P-value	0.3121	
Odds Ratio (95% CI) [a]	4.869 (0.230, 103.133)	
P-value	0.3095	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.026 (-0.009, 0.061)	
P-value	0.1519	
Test for interaction [b]	0.8946	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.9.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Malignancy excluding Non-Melanoma Skin Cancer
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	2/30 (6.7)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.226 (0.163, 63.756)	
P-value	0.4417	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.421 (0.156, 75.224)	
P-value	0.4354	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.067 (-0.023, 0.156)	
P-value	0.1432	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	1/65 (1.5)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.318 (0.138, 80.051)	
P-value	0.4602	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.372 (0.135, 84.240)	
P-value	0.4591	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.015 (-0.015, 0.045)	
P-value	0.3136	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	0.9899	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.10
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Non-Melanoma Skin Cancer
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	0/107 (0.0)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.10.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Non-Melanoma Skin Cancer
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.10.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Non-Melanoma Skin Cancer
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.10.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Non-Melanoma Skin Cancer
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.10.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Non-Melanoma Skin Cancer
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.11
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Liver Value increased
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	3/107 (2.8)	9/106 (8.5)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.330 (0.092, 1.186)	
P-value	0.0895	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.311 (0.082, 1.182)	
P-value	0.0864	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.057 (-0.118, 0.005)	
P-value	0.0704	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.11.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Liver Value increased
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	3/82 (3.7)	9/91 (9.9)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.370 (0.104, 1.320)	
P-value	0.1255	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.346 (0.090, 1.325)	
P-value	0.1213	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.062 (-0.136, 0.011)	
P-value	0.0969	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.11.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Liver Value increased
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	2/50 (4.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.176 (0.009, 3.578)	
P-value	0.2582	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.169 (0.008, 3.599)	
P-value	0.2544	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.040 (-0.094, 0.014)	
P-value	0.1489	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	3/50 (6.0)	7/56 (12.5)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.480 (0.131, 1.757)	
P-value	0.2676	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.447 (0.109, 1.831)	
P-value	0.2629	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.065 (-0.174, 0.044)	
P-value	0.2416	
Test for interaction [b]	0.5458	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.11.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Liver Value increased
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	3/27 (11.1)	3/32 (9.4)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.185 (0.260, 5.398)	
P-value	0.8262	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.208 (0.223, 6.543)	
P-value	0.8262	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.017 (-0.138, 0.173)	
P-value	0.8270	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	6/74 (8.1)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.073 (0.004, 1.274)	
P-value	0.0728	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.067 (0.004, 1.213)	
P-value	0.0674	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.081 (-0.143, -0.019)	
P-value	0.0106	
Test for interaction [b]	0.0674	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.11.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Liver Value increased
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	2/65 (3.1)	8/72 (11.1)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.277 (0.061, 1.257)	
P-value	0.0962	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.254 (0.052, 1.243)	
P-value	0.0907	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.080 (-0.164, 0.004)	
P-value	0.0604	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	1/12 (8.3)	1/15 (6.7)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.250 (0.087, 17.975)	
P-value	0.8697	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.273 (0.071, 22.720)	
P-value	0.8697	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.017 (-0.184, 0.218)	
P-value	0.8709	
Test for interaction [b]	0.3335	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.12
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Blood Creatinine increased
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	0/107 (0.0)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.12.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Blood Creatinine increased
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.12.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Blood Creatinine increased
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.12.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Blood Creatinine increased
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.12.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Blood Creatinine increased
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.13
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Neutropenia
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	0/107 (0.0)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.13.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Neutropenia
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.13.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Neutropenia
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.13.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Neutropenia
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.13.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Neutropenia
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.14
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Lymphopenia
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	0/107 (0.0)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.14.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Lymphopenia
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.14.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Lymphopenia
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.14.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Lymphopenia
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.14.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Lymphopenia
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.15
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Anemia
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	1/107 (0.9)	3/106 (2.8)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.330 (0.035, 3.124)	
P-value	0.3339	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.324 (0.033, 3.165)	
P-value	0.3324	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.019 (-0.055, 0.017)	
P-value	0.3081	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.15.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Anemia
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	2/91 (2.2)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.222 (0.011, 4.551)	
P-value	0.3285	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.217 (0.010, 4.586)	
P-value	0.3263	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.022 (-0.052, 0.008)	
P-value	0.1527	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	1/25 (4.0)	1/15 (6.7)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.600 (0.040, 8.900)	
P-value	0.7105	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.583 (0.034, 10.075)	
P-value	0.7108	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.027 (-0.174, 0.121)	
P-value	0.7236	
Test for interaction [b]	0.6242	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.15.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Anemia
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	1/57 (1.8)	2/50 (4.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.439 (0.041, 4.693)	
P-value	0.4955	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.429 (0.038, 4.874)	
P-value	0.4946	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.022 (-0.087, 0.042)	
P-value	0.4925	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	1/56 (1.8)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.373 (0.016, 8.943)	
P-value	0.5426	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.366 (0.015, 9.198)	
P-value	0.5414	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.018 (-0.053, 0.017)	
P-value	0.3130	
Test for interaction [b]	0.9356	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.15.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Anemia
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	1/27 (3.7)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.536 (0.150, 83.401)	
P-value	0.4336	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.679 (0.144, 94.082)	
P-value	0.4309	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.037 (-0.034, 0.108)	
P-value	0.3082	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	3/74 (4.1)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.136 (0.007, 2.582)	
P-value	0.1838	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.130 (0.007, 2.563)	
P-value	0.1799	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.041 (-0.085, 0.004)	
P-value	0.0770	
Test for interaction [b]	0.1370	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.15.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Anemia
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	1/30 (3.3)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.935 (0.083, 45.205)	
P-value	0.6812	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.983 (0.077, 51.211)	
P-value	0.6798	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.033 (-0.031, 0.098)	
P-value	0.3091	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	3/72 (4.2)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.158 (0.008, 3.002)	
P-value	0.2194	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.152 (0.008, 2.991)	
P-value	0.2150	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.042 (-0.088, 0.004)	
P-value	0.0768	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	0.2509	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.16
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Cardiovascular events meeting the MACE criteria
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	0/107 (0.0)	2/106 (1.9)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.198 (0.010, 4.079)	
P-value	0.2942	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.194 (0.009, 4.098)	
P-value	0.2923	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.019 (-0.045, 0.007)	
P-value	0.1534	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.16.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Cardiovascular events meeting the MACE criteria
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	1/91 (1.1)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.369 (0.015, 8.946)	
P-value	0.5403	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.366 (0.015, 9.101)	
P-value	0.5396	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.011 (-0.032, 0.010)	
P-value	0.3146	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	1/15 (6.7)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.205 (0.009, 4.737)	
P-value	0.3227	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.190 (0.007, 4.962)	
P-value	0.3181	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.067 (-0.193, 0.060)	
P-value	0.3006	
Test for interaction [b]	0.7964	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.16.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Cardiovascular events meeting the MACE criteria
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	1/50 (2.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.293 (0.012, 7.037)	
P-value	0.4492	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.287 (0.011, 7.204)	
P-value	0.4478	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.020 (-0.059, 0.019)	
P-value	0.3124	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	1/56 (1.8)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.373 (0.016, 8.943)	
P-value	0.5426	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.366 (0.015, 9.198)	
P-value	0.5414	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.018 (-0.053, 0.017)	
P-value	0.3130	
Test for interaction [b]	0.9167	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.16.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Cardiovascular events meeting the MACE criteria
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	2/74 (2.7)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.190 (0.009, 3.890)	
P-value	0.2809	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.185 (0.009, 3.912)	
P-value	0.2783	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.027 (-0.064, 0.010)	
P-value	0.1517	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.16.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Cardiovascular events meeting the MACE criteria
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	1/72 (1.4)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.369 (0.015, 8.895)	
P-value	0.5390	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.364 (0.015, 9.090)	
P-value	0.5381	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.014 (-0.041, 0.013)	
P-value	0.3139	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	1/15 (6.7)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.410 (0.018, 9.252)	
P-value	0.5752	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.387 (0.014, 10.367)	
P-value	0.5712	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.067 (-0.193, 0.060)	
P-value	0.3006	
Test for interaction [b]	0.9625	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.17
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal Perforation
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	0/107 (0.0)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.17.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal Perforation
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.17.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal Perforation
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.17.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal Perforation
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.17.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal Perforation
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.18
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Drug related hepatic disorders severe events only
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	0/107 (0.0)	3/106 (2.8)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.142 (0.007, 2.707)	
P-value	0.1941	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.138 (0.007, 2.696)	
P-value	0.1913	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.028 (-0.060, 0.003)	
P-value	0.0789	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.18.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Drug related hepatic disorders severe events only
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	3/91 (3.3)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.158 (0.008, 3.020)	
P-value	0.2205	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.153 (0.008, 3.012)	
P-value	0.2171	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.033 (-0.070, 0.004)	
P-value	0.0782	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.18.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Drug related hepatic disorders severe events only
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	2/50 (4.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.176 (0.009, 3.578)	
P-value	0.2582	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.169 (0.008, 3.599)	
P-value	0.2544	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.040 (-0.094, 0.014)	
P-value	0.1489	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	1/56 (1.8)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.373 (0.016, 8.943)	
P-value	0.5426	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.366 (0.015, 9.198)	
P-value	0.5414	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.018 (-0.053, 0.017)	
P-value	0.3130	
Test for interaction [b]	0.7364	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.18.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Drug related hepatic disorders severe events only
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	3/74 (4.1)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.136 (0.007, 2.582)	
P-value	0.1838	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.130 (0.007, 2.563)	
P-value	0.1799	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.041 (-0.085, 0.004)	
P-value	0.0770	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.18.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Drug related hepatic disorders severe events only
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	3/72 (4.2)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.158 (0.008, 3.002)	
P-value	0.2194	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.152 (0.008, 2.991)	
P-value	0.2150	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.042 (-0.088, 0.004)	
P-value	0.0768	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.19
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Gastrointestinal perforation
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	0/107 (0.0)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.19.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Gastrointestinal perforation
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.19.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Gastrointestinal perforation
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.19.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Gastrointestinal perforation
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.19.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Gastrointestinal perforation
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.20
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	0/107 (0.0)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.20.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.20.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.20.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.20.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.21
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic erythropenia
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	1/107 (0.9)	3/106 (2.8)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.330 (0.035, 3.124)	
P-value	0.3339	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.324 (0.033, 3.165)	
P-value	0.3324	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.019 (-0.055, 0.017)	
P-value	0.3081	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.21.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic erythropenia
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	2/91 (2.2)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.222 (0.011, 4.551)	
P-value	0.3285	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.217 (0.010, 4.586)	
P-value	0.3263	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.022 (-0.052, 0.008)	
P-value	0.1527	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	1/25 (4.0)	1/15 (6.7)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.600 (0.040, 8.900)	
P-value	0.7105	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.583 (0.034, 10.075)	
P-value	0.7108	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.027 (-0.174, 0.121)	
P-value	0.7236	
Test for interaction [b]	0.6242	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.21.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic erythropenia
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	1/57 (1.8)	2/50 (4.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.439 (0.041, 4.693)	
P-value	0.4955	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.429 (0.038, 4.874)	
P-value	0.4946	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.022 (-0.087, 0.042)	
P-value	0.4925	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	1/56 (1.8)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.373 (0.016, 8.943)	
P-value	0.5426	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.366 (0.015, 9.198)	
P-value	0.5414	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.018 (-0.053, 0.017)	
P-value	0.3130	
Test for interaction [b]	0.9356	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.21.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic erythropenia
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	1/27 (3.7)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.536 (0.150, 83.401)	
P-value	0.4336	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.679 (0.144, 94.082)	
P-value	0.4309	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.037 (-0.034, 0.108)	
P-value	0.3082	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	3/74 (4.1)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.136 (0.007, 2.582)	
P-value	0.1838	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.130 (0.007, 2.563)	
P-value	0.1799	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.041 (-0.085, 0.004)	
P-value	0.0770	
Test for interaction [b]	0.1370	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.21.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic erythropenia
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	1/30 (3.3)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.935 (0.083, 45.205)	
P-value	0.6812	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.983 (0.077, 51.211)	
P-value	0.6798	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.033 (-0.031, 0.098)	
P-value	0.3091	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	3/72 (4.2)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.158 (0.008, 3.002)	
P-value	0.2194	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.152 (0.008, 2.991)	
P-value	0.2150	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.042 (-0.088, 0.004)	
P-value	0.0768	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	0.2509	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.22
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic leukopenia
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	2/107 (1.9)	1/106 (0.9)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.981 (0.182, 21.523)	
P-value	0.5742	
Odds Ratio (95% CI) [a]	2.000 (0.179, 22.394)	
P-value	0.5738	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.009 (-0.022, 0.041)	
P-value	0.5656	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.22.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic leukopenia
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	1/82 (1.2)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.325 (0.137, 80.510)	
P-value	0.4599	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.368 (0.135, 83.835)	
P-value	0.4590	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.012 (-0.012, 0.036)	
P-value	0.3143	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	1/25 (4.0)	1/15 (6.7)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.600 (0.040, 8.900)	
P-value	0.7105	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.583 (0.034, 10.075)	
P-value	0.7108	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.027 (-0.174, 0.121)	
P-value	0.7236	
Test for interaction [b]	0.4185	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.22.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic leukopenia
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	1/50 (2.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	0.293 (0.012, 7.037)	
P-value	0.4492	
Odds Ratio (95% CI) [a]	0.287 (0.011, 7.204)	
P-value	0.4478	
Risk Difference (95% CI) [a]	-0.020 (-0.059, 0.019)	
P-value	0.3124	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	2/50 (4.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	5.588 (0.275, 113.685)	
P-value	0.2630	
Odds Ratio (95% CI) [a]	5.825 (0.273, 124.290)	
P-value	0.2591	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.040 (-0.014, 0.094)	
P-value	0.1489	
Test for interaction [b]	0.1864	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.22.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic leukopenia
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	2/78 (2.6)	1/74 (1.4)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.897 (0.176, 20.487)	
P-value	0.5978	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.921 (0.171, 21.644)	
P-value	0.5972	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.012 (-0.032, 0.056)	
P-value	0.5877	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.22.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Haematopoietic leukopenia
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	2/65 (3.1)	1/72 (1.4)
Relative Risk (95% CI) [a]	2.215 (0.206, 23.863)	
P-value	0.5119	
Odds Ratio (95% CI) [a]	2.254 (0.200, 25.457)	
P-value	0.5112	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.017 (-0.033, 0.067)	
P-value	0.5076	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.23
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Malignancies
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	3/107 (2.8)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	6.935 (0.363, 132.650)	
P-value	0.1984	
Odds Ratio (95% CI) [a]	7.134 (0.364, 139.815)	
P-value	0.1956	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.028 (-0.003, 0.059)	
P-value	0.0789	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.23.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Malignancies
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	1/82 (1.2)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.325 (0.137, 80.510)	
P-value	0.4599	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.368 (0.135, 83.835)	
P-value	0.4590	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.012 (-0.012, 0.036)	
P-value	0.3143	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	2/25 (8.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.077 (0.158, 60.084)	
P-value	0.4585	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.298 (0.148, 73.452)	
P-value	0.4511	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.080 (-0.026, 0.186)	
P-value	0.1404	
Test for interaction [b]	0.9721	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.23.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Malignancies
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	2/57 (3.5)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	4.397 (0.216, 89.459)	
P-value	0.3354	
Odds Ratio (95% CI) [a]	4.550 (0.213, 97.050)	
P-value	0.3319	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.035 (-0.013, 0.083)	
P-value	0.1500	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	1/50 (2.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.353 (0.140, 80.485)	
P-value	0.4556	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.424 (0.136, 85.983)	
P-value	0.4542	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.020 (-0.019, 0.059)	
P-value	0.3124	
Test for interaction [b]	0.9032	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.23.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Malignancies
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	1/27 (3.7)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.536 (0.150, 83.401)	
P-value	0.4336	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.679 (0.144, 94.082)	
P-value	0.4309	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.037 (-0.034, 0.108)	
P-value	0.3082	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	2/78 (2.6)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	4.747 (0.232, 97.257)	
P-value	0.3121	
Odds Ratio (95% CI) [a]	4.869 (0.230, 103.133)	
P-value	0.3095	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.026 (-0.009, 0.061)	
P-value	0.1519	
Test for interaction [b]	0.8946	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.23.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Malignancies
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	2/30 (6.7)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.226 (0.163, 63.756)	
P-value	0.4417	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.421 (0.156, 75.224)	
P-value	0.4354	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.067 (-0.023, 0.156)	
P-value	0.1432	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	1/65 (1.5)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.318 (0.138, 80.051)	
P-value	0.4602	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.372 (0.135, 84.240)	
P-value	0.4591	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.015 (-0.015, 0.045)	
P-value	0.3136	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	0.9899	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.24
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Malignant lymphomas
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	0/107 (0.0)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.24.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Malignant lymphomas
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.24.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Malignant lymphomas
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.24.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Malignant lymphomas
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.24.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Malignant lymphomas
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.25
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Skin malignant tumours
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	1/107 (0.9)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	2.972 (0.122, 72.149)	
P-value	0.5032	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.000 (0.121, 74.475)	
P-value	0.5026	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.009 (-0.009, 0.028)	
P-value	0.3150	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.25.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Skin malignant tumours
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	1/25 (4.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.846 (0.080, 42.629)	
P-value	0.7019	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.898 (0.073, 49.600)	
P-value	0.7003	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.040 (-0.037, 0.117)	
P-value	0.3074	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.25.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Skin malignant tumours
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	1/57 (1.8)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	2.638 (0.110, 63.333)	
P-value	0.5497	
Odds Ratio (95% CI) [a]	2.681 (0.107, 67.315)	
P-value	0.5486	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.018 (-0.017, 0.052)	
P-value	0.3130	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.25.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Skin malignant tumours
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	1/27 (3.7)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	3.536 (0.150, 83.401)	
P-value	0.4336	
Odds Ratio (95% CI) [a]	3.679 (0.144, 94.082)	
P-value	0.4309	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.037 (-0.034, 0.108)	
P-value	0.3082	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.25.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Skin malignant tumours
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	1/30 (3.3)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	1.935 (0.083, 45.205)	
P-value	0.6812	
Odds Ratio (95% CI) [a]	1.983 (0.077, 51.211)	
P-value	0.6798	
Risk Difference (95% CI) [a]	0.033 (-0.031, 0.098)	
P-value	0.3091	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.26
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Skin tumours of unspecified malignancy
Safety Analysis Set

Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Incidence, n/N (%)	0/107 (0.0)	0/106 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.4.2.26.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Skin tumours of unspecified malignancy
Subgroup analysis by Age
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Age: <60 years		
Incidence, n/N (%)	0/82 (0.0)	0/91 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Age: >=60 years		
Incidence, n/N (%)	0/25 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.26.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Skin tumours of unspecified malignancy
Subgroup analysis by Gender
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Gender: Female		
Incidence, n/N (%)	0/57 (0.0)	0/50 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Gender: Male		
Incidence, n/N (%)	0/50 (0.0)	0/56 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.26.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Skin tumours of unspecified malignancy
Subgroup analysis by Severity
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Severity: Baseline PASDAS <5.4		
Incidence, n/N (%)	0/27 (0.0)	0/32 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Severity: Baseline PASDAS >=5.4		
Incidence, n/N (%)	0/78 (0.0)	0/74 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.4.2.26.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Summary of Incidence of Adverse Event of SMQ: Skin tumours of unspecified malignancy
Subgroup analysis by Region
Safety Analysis Set

Subgroup Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Region: Rest of World		
Incidence, n/N (%)	0/30 (0.0)	0/19 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Russia and Eastern Europe		
Incidence, n/N (%)	0/65 (0.0)	0/72 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Region: Western Europe		
Incidence, n/N (%)	0/12 (0.0)	0/15 (0.0)
Relative Risk (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Odds Ratio (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Risk Difference (95% CI) [a]	- (- , -)	
P-value	-	
Test for interaction [b]	NE	

Analysis based on treatment-emergent adverse events (TEAE) including 28 days of follow up. TEAEs are events with onset or worsening in severity after the first dose of study.
[a] Results calculated with normal approximation.
[b] p-value for the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test of Heterogenity of Relative Risks.

Table 14.5.1
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Tender/painful joint count (68) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	53/107 (49.5)	64/106 (60.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.820 (0.642, 1.049)	
	P-value	0.1142	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.644 (0.374, 1.109)	
	P-value	0.1125	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.108 (-0.241, 0.024)	
	P-value	0.1096	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.2
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Tender/painful joint count (68) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsARC/PsAJAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	85/107 (79.4)	82/106 (77.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.027 (0.892, 1.182)	
	P-value	0.7123	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.131 (0.588, 2.173)	
	P-value	0.7122	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.021 (-0.090, 0.131)	
	P-value	0.7121	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.3
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Tender/painful joint count (68) <=4 at Month 12 (Component of CPDAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	59/107 (55.1)	62/106 (58.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.943 (0.746, 1.192)	
	P-value	0.6218	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.872 (0.507, 1.501)	
	P-value	0.6217	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.034 (-0.166, 0.099)	
	P-value	0.6214	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.4
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Swollen joint count (66) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	72/107 (67.3)	70/106 (66.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.019 (0.843, 1.232)	
	P-value	0.8464	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.058 (0.598, 1.870)	
	P-value	0.8463	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.013 (-0.114, 0.139)	
	P-value	0.8463	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.5
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Swollen joint count (66) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsARC/PsAJAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	85/107 (79.4)	83/106 (78.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.015 (0.883, 1.166)	
	P-value	0.8389	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.071 (0.554, 2.068)	
	P-value	0.8389	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.011 (-0.098, 0.121)	
	P-value	0.8389	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.6
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Swollen joint count (66) <=4 at Month 12 (Component of CPDAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	81/107 (75.7)	76/106 (71.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.056 (0.899, 1.240)	
	P-value	0.5076	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.230 (0.667, 2.266)	
	P-value	0.5073	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.040 (-0.078, 0.158)	
	P-value	0.5067	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.7
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Evaluation of Dactylitis (0-60) <=3 at Month 12 (Component of CPDAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	87/107 (81.3)	89/106 (84.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.968 (0.856, 1.095)	
	P-value	0.6093	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.831 (0.408, 1.692)	
	P-value	0.6095	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.027 (-0.128, 0.075)	
	P-value	0.6089	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.8
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Leeds Enthesitis Index (LEI) (0-6) <=3 at Month 12 (Component of CPDAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	89/107 (83.2)	92/106 (86.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.958 (0.856, 1.073)	
	P-value	0.4607	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.752 (0.353, 1.604)	
	P-value	0.4613	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.036 (-0.132, 0.060)	
	P-value	0.4596	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.9
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Leeds Enthesitis Index (LEI) (0-6) <=1 at Month 12 (Component of MDA)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	81/107 (75.7)	82/106 (77.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.979 (0.843, 1.136)	
	P-value	0.7754	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.912 (0.484, 1.719)	
	P-value	0.7754	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.017 (-0.130, 0.097)	
	P-value	0.7753	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.10
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) <=10 at Month 12 (Component of CPDAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	72/107 (67.3)	69/106 (65.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.034 (0.853, 1.253)	
	P-value	0.7350	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.103 (0.625, 1.947)	
	P-value	0.7349	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.022 (-0.105, 0.149)	
	P-value	0.7348	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.11
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Psoriasis Area and Severity Index (PASI 0-72) <=1 at Month 12 (Component of MDA)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	44/107 (41.1)	35/106 (33.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.245 (0.875, 1.773)	
	P-value	0.2236	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.417 (0.810, 2.477)	
	P-value	0.2216	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.081 (-0.048, 0.210)	
	P-value	0.2192	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.12
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Body surface area (BSA 0-100) <=3% at Month 12 (Component of MDA)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	72/107 (67.3)	74/106 (69.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.964 (0.803, 1.156)	
	P-value	0.6920	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.890 (0.499, 1.587)	
	P-value	0.6920	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.025 (-0.150, 0.099)	
	P-value	0.6918	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.13
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of C Reactive Protein (CRP) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	46/107 (43.0)	38/106 (35.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.199 (0.858, 1.677)	
	P-value	0.2883	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.349 (0.777, 2.342)	
	P-value	0.2868	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.071 (-0.059, 0.202)	
	P-value	0.2849	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.14
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of C Reactive Protein (CRP) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsAJAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	64/107 (59.8)	68/106 (64.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.932 (0.755, 1.151)	
	P-value	0.5148	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.832 (0.478, 1.447)	
	P-value	0.5145	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.043 (-0.174, 0.087)	
	P-value	0.5139	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.15
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Physician’s Global Assessment of Arthritis (PGA / VAS 0-100) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	50/107 (46.7)	53/106 (50.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.935 (0.708, 1.234)	
	P-value	0.6331	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.877 (0.512, 1.502)	
	P-value	0.6330	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.033 (-0.167, 0.101)	
	P-value	0.6327	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.16
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Physician’s Global Assessment of Arthritis (PGA / VAS 0-100) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsAJAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	82/107 (76.6)	82/106 (77.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.991 (0.855, 1.147)	
	P-value	0.9002	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.960 (0.507, 1.818)	
	P-value	0.9002	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.007 (-0.120, 0.106)	
	P-value	0.9002	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.17
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Physician’s Global Assessment of Arthritis (PGA / VAS 0-100) Improvement >=20% at Month 12 (Component of PsARC)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	85/107 (79.4)	86/106 (81.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.979 (0.857, 1.119)	
	P-value	0.7562	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.899 (0.457, 1.766)	
	P-value	0.7563	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.017 (-0.124, 0.090)	
	P-value	0.7561	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.18
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	35/107 (32.7)	33/106 (31.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.051 (0.710, 1.556)	
	P-value	0.8049	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.075 (0.604, 1.914)	
	P-value	0.8049	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.016 (-0.109, 0.141)	
	P-value	0.8048	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.19
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsAJAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	64/107 (59.8)	62/106 (58.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.023 (0.818, 1.278)	
	P-value	0.8444	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.056 (0.612, 1.824)	
	P-value	0.8444	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.013 (-0.119, 0.145)	
	P-value	0.8443	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.20
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Patient Assessment of Arthritis pain (VAS) <=15 at Month 12 (Component of MDA)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	35/107 (32.7)	41/106 (38.7)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.846 (0.589, 1.215)	
	P-value	0.3646	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.771 (0.439, 1.352)	
	P-value	0.3637	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.060 (-0.188, 0.069)	
	P-value	0.3624	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.21
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	34/107 (31.8)	30/106 (28.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.123 (0.744, 1.693)	
	P-value	0.5808	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.180 (0.656, 2.122)	
	P-value	0.5805	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.035 (-0.088, 0.158)	
	P-value	0.5800	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.22
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsAJAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	61/107 (57.0)	57/106 (53.8)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.060 (0.833, 1.350)	
	P-value	0.6351	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.140 (0.664, 1.957)	
	P-value	0.6348	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.032 (-0.101, 0.166)	
	P-value	0.6346	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.23
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) Improvement >=20% at Month 12 (Component of PsARC)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	66/107 (61.7)	60/106 (56.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.090 (0.871, 1.363)	
	P-value	0.4518	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.234 (0.714, 2.133)	
	P-value	0.4511	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.051 (-0.081, 0.183)	
	P-value	0.4503	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.24
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Patient Global Assessment of Arthritis (VAS) <=20 at Month 12 (Component of MDA)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	46/107 (43.0)	43/106 (40.6)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.060 (0.772, 1.456)	
	P-value	0.7199	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.105 (0.641, 1.905)	
	P-value	0.7198	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.024 (-0.108, 0.157)	
	P-value	0.7197	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.25
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) <=4 at Month 12 (Component of CPDAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	58/107 (54.2)	64/106 (60.4)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.898 (0.711, 1.133)	
	P-value	0.3636	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.777 (0.451, 1.339)	
	P-value	0.3629	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.062 (-0.194, 0.071)	
	P-value	0.3616	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.26
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) <6 at Month 12 (Component of CPDAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	48/107 (44.9)	53/106 (50.0)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.897 (0.676, 1.191)	
	P-value	0.4533	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.814 (0.475, 1.394)	
	P-value	0.4527	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.051 (-0.185, 0.083)	
	P-value	0.4520	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.27
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Dermatology Quality Life Index (DLQI) <=10 at Month 12 (Component of CPDAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	86/107 (80.4)	83/106 (78.3)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.026 (0.895, 1.177)	
	P-value	0.7090	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.135 (0.584, 2.204)	
	P-value	0.7089	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.021 (-0.088, 0.129)	
	P-value	0.7088	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.28
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=70% at Month 12 (Component of ACR)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	35/107 (32.7)	34/106 (32.1)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.020 (0.692, 1.503)	
	P-value	0.9212	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.029 (0.580, 1.828)	
	P-value	0.9212	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.006 (-0.119, 0.132)	
	P-value	0.9211	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.29
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) Improvement >=30% at Month 12 (Component of PsAJAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	61/107 (57.0)	50/106 (47.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.209 (0.932, 1.568)	
	P-value	0.1534	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.485 (0.865, 2.549)	
	P-value	0.1513	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.098 (-0.035, 0.232)	
	P-value	0.1487	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.30
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) <=0.5 at Month 12 (Component of MDA)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	51/107 (47.7)	49/106 (46.2)
	Relative Risk (95% CI) [a]	1.031 (0.775, 1.372)	
	P-value	0.8336	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	1.059 (0.618, 1.815)	
	P-value	0.8336	
	Risk Difference (95% CI) [a]	0.014 (-0.120, 0.148)	
	P-value	0.8335	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.

Table 14.5.31
Tofacitinib Protocol A3921091 Version: Final
Analysis of Response Rates of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) <0.5 at Month 12 (Component of CPDAI)
Full Analysis Set

Method	Statistic	Tofacitinib 5 mg BID (N=107)	Adalimumab 40 mg SC (N=106)
Missing = No Response	Incidence, n/N2 (%)	43/107 (40.2)	45/106 (42.5)
	Relative Risk (95% CI) [a]	0.947 (0.687, 1.304)	
	P-value	0.7371	
	Odds Ratio (95% CI) [a]	0.911 (0.528, 1.572)	
	P-value	0.7370	
	Risk Difference (95% CI) [a]	-0.023 (-0.155, 0.110)	
	P-value	0.7370	

n = Number of events at Month 12, N1 = Number of Subjects with non-missing response at Month 12, N2 = Number of Subjects in Full Analysis Set, N3 = Number of Subjects with at least one non-missing response (LOCF).
[a] Results calculated with normal approximation.