Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.01.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **5**
Abbildungsverzeichnis **13**
Abkürzungsverzeichnis **14**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **20**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 21
4.2 Methodik 33
4.2.1 Fragestellung 33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 35
4.2.3 Informationsbeschaffung 38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 45
4.2.5.3 Meta-Analysen 86
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 87
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 89
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 92
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 95
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 95
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 97
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 100
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 101
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 103
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 131
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 133
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 133
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT 136
4.3.1.3.1.2 Krankheitsaktivität – RCT 138

4.3.1.3.1.2.1 MDA – RCT ... 138
4.3.1.3.1.2.2 DAPSA – RCT ... 142
4.3.1.3.1.2.3 PASDAS – RCT ... 145
4.3.1.3.1.2.4 Therapieansprechen nach ACR20/50/70 (ergänzende Darstellung) – RCT ... 148
4.3.1.3.1.2.5 DAS28-CRP – RCT (ergänzende Darstellung) ... 154
4.3.1.3.1.2.6 PsARC (ergänzende Darstellung) – RCT ... 157
4.3.1.3.1.3 Gelenksymptomatik (SJC/TJC) – RCT ... 160
4.3.1.3.1.4 Enthesitis – RCT ... 163
4.3.1.3.1.4.1 LEI – RCT ... 163
4.3.1.3.1.4.2 SPARCC enthesitis index (ergänzende Darstellung)– RCT ... 167
4.3.1.3.1.4.3 Total enthesitis count (ergänzende Darstellung) – RCT ... 170
4.3.1.3.1.5 Daktylitis – RCT ... 173
4.3.1.3.1.5.1 LDI – RCT ... 173
4.3.1.3.1.6 Hautsymptomatik – RCT ... 177
4.3.1.3.1.6.1 PASI75/90/100 – RCT ... 177
4.3.1.3.1.6.2 SAPS – RCT ... 182
4.3.1.3.1.7 Axiale Beteiligung – RCT ... 187
4.3.1.3.1.7.1 BASDAI – RCT ... 187
4.3.1.3.1.7.2 ASDAS (ergänzende Darstellung) – RCT ... 192
4.3.1.3.1.8 Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) – RCT ... 196
4.3.1.3.1.9 Morgensteifigkeit – RCT ... 202
4.3.1.3.1.10 Schmerz (Pain NRS) – RCT ... 209
4.3.1.3.1.11 Fatigue (FACIT-F) – RCT ... 216
4.3.1.3.1.12 Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA) – RCT ... 222
4.3.1.3.1.13 Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT ... 227
4.3.1.3.1.14 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 PCS/MCS) – RCT ... 231
4.3.1.3.1.15 Verträglichkeit – RCT ... 238
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 251
4.3.1.3.2.1 Krankheitsaktivität – Subgruppen ... 262
4.3.1.3.2.1.1 MDA – Subgruppen ... 262
4.3.1.3.2.1.2 DAPSA – Subgruppen ... 262
4.3.1.3.2.1.3 PASDAS – Subgruppen ... 263
4.3.1.3.2.2 Gelenksymptomatik – Subgruppen ... 264
4.3.1.3.2.3 Enthesitis – Subgruppen ... 264
4.3.1.3.2.3.1 LEI – Subgruppen ... 264
4.3.1.3.2.4 Daktylitis– Subgruppen ... 264
4.3.1.3.2.4.1 LDI – Subgruppen ... 264
4.3.1.3.2.5 Hautsymptomatik – Subgruppen ... 265
4.3.1.3.2.5.1 PASI75/90/100 – Subgruppen ... 265
4.3.1.3.2.5.2 SAPS – Subgruppen ... 266
4.3.1.3.2.6 Axiale Beteiligung – Subgruppen ... 266
4.3.1.3.2.7 Körperlicher Funktionsstatus – Subgruppen ... 266
4.3.1.3.2.8 Morgensteifigkeit – Subgruppen ... 267
4.3.1.3.2.9 Schmerz (Pain NRS) – Subgruppen ... 267
4.3.1.3.2.10 Fatigue (FACIT-F) – Subgruppen ... 267
4.3.1.3.2.11 Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität – Subgruppen ... 267

4.3.1.3.2.12 Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Subgruppen ... 267
4.3.1.3.2.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 PCS/MCS) – Subgruppen ... 267
4.3.1.3.2.14 Verträglichkeit – Subgruppen ... 267
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT ... 274
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 275
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 275
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 275
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 275
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 276
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 276
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 278
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 279
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 279
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 279
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 279
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 280
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 280
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 282
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 282
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 282
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 282
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 283
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 283
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 283
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 284
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 284
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 284
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 284
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 289
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 307
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 ... 308
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 308
4.6 Referenzliste ... 309
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 325
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 328

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 330
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 331
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 356
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 385
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen zur Studie SELECT-PsA 1 (M15-572)..... 436

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen 22
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 23
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 56 und resultierender Zusatznutzen für die Studie SELECT-PsA 1 27
Tabelle 4-4: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen 34
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 36
Tabelle 4-6: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib 49
Tabelle 4-7: Domänen und Summenskalen des SF-36-Fragebogens 78
Tabelle 4-8: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung 91
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Labelpopulation – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Labelpopulation – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Labelpopulation – Medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-19: Behandlungsdauer (Wochen) in der RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten mit zulassungskonformer Behandlung 116

Tabelle 4-20: Anzahl der Patienten mit Kriterium zur Anpassung der Hintergrundtherapie in der RCT SELECT-PsA 1 116
Tabelle 4-21: Patientenstatus in der RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – Medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-25: Patientenstatus in der RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Mortalität 136
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-30: Operationalisierung von MDA 138
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MDA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-32: Ergebnisse für MDA aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-33: Ergebnisse für MDA aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-34: Operationalisierung von DAPSA 142
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DAPSA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-36: Ergebnisse für DAPSA aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-37: Operationalisierung von PASDAS 145
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASDAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-39: Ergebnisse für PASDAS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Therapieansprechen 148

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Therapieansprechen aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Therapieansprechen aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-44: Operationalisierung von DAS28-CRP 154
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DAS28-CRP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Tabelle 4-46: Ergebnisse für DAS28-CRP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-47: Operationalisierung von PsARC 157
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PsARC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
Tabelle 4-49: Ergebnisse für PsARC aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-50: Operationalisierung von SJC, TJC 160
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SJC, TJC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gelenksymptomatik aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162
Tabelle 4-53: Operationalisierung von LEI 163
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Enthesitis (LEI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-55: Ergebnisse für das vollständige Abklingen der Enthesitis nach LEI aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-56: Ergebnisse für das vollständige Abklingen der Enthesitis nach LEI aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-57: Operationalisierung von SPARCC enthesitis index 167
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Enthesitis (SPARCC enthesitis index) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4-59: Ergebnisse für das vollständige Abklingen der Enthesitis nach SPARCC enthesitis index aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Enthesitis (total enthesitis count) 170
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Enthesitis (total enthesitis count) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-62: Ergebnisse für das vollständige Abklingen der Enthesitis nach total enthesitis count aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-63: Operationalisierung von LDI 173
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Tabelle 4-65: Ergebnisse für das vollständige Abklingen der Daktylitis nach LDI aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Tabelle 4-66: Ergebnisse für vollständiges Abklingen der Daktylitis nach LDI aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-67: Operationalisierung von PASI75/90/100 177
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI75/90/100 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den PASI75/90/100 aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179
Tabelle 4-70: Ergebnisse für PASI75/90/100 aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-71: Operationalisierung von SAPS 182
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SAPS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183
Tabelle 4-73: Rücklaufquote für den SAPS in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184
Tabelle 4-74: Ergebnisse für SAPS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184
Tabelle 4-75: Operationalisierung von BASDAI 187
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BASDAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188
Tabelle 4-77: Rücklaufquote für den BASDAI in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
Tabelle 4-78: Ergebnisse für BASDAI aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
Tabelle 4-79: Operationalisierung von ASDAS 192
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ASDAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den ASDAS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194
Tabelle 4-82: Operationalisierung von HAQ-DI 196
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAQ-DI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197
Tabelle 4-84: Rücklaufquote für den HAQ-DI in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den HAQ-DI aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199
Tabelle 4-86: Rücklaufquote für den HAQ-DI in RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200

Tabelle 4-87: Ergebnisse für HAQ-DI aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Tabelle 4-88: Operationalisierung von Morgensteifigkeit 202
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morgensteifigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202
Tabelle 4-90: Rücklaufquote für Morgensteifigkeit (gesamt) in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204
Tabelle 4-91: Rücklaufquote für Schwere der Morgensteifigkeit in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204
Tabelle 4-92: Rücklaufquote für Dauer der Morgensteifigkeit in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Morgensteifigkeit aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205
Tabelle 4-94: Operationalisierung von Pain NRS 209
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210
Tabelle 4-96: Rücklaufquote für Pain NRS in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Pain NRS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Tabelle 4-98: Rücklaufquote für Pain NRS in RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Pain NRS aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214
Tabelle 4-100: Operationalisierung von FACIT-F 216
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-F in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217
Tabelle 4-102: Rücklaufquote für den FACIT-F in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den FACIT-F aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219
Tabelle 4-104: Rücklaufquote für den FACIT-F in RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Tabelle 4-105: Ergebnisse für FACIT-F aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221
Tabelle 4-106: Operationalisierung von PtGADA 222
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PtGADA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223
Tabelle 4-108: Rücklaufquote für den PtGADA in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224

Tabelle 4-109: Ergebnisse für PtGADA aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224
Tabelle 4-110: Operationalisierung von EQ-5D VAS 227
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227
Tabelle 4-112: Rücklaufquote für den EQ-5D VAS in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den EQ-5D VAS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229
Tabelle 4-114: Operationalisierung von SF-36 PCS/MCS 231
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 PCS/MCS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 232
Tabelle 4-116: Rücklaufquote für den SF-36 PCS in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233
Tabelle 4-117: Rücklaufquote für den SF-36 MCS in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den SF-36 aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234
Tabelle 4-119: Rücklaufquote für den SF-36 PCS in RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236
Tabelle 4-120: Ergebnisse für SF-36 PCS aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237
Tabelle 4-121: Operationalisierung von Verträglichkeit 238
Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240
Tabelle 4-123: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241
Tabelle 4-124: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) aller Schweregrade mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-125: Ergebnisse für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-126: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT SELECT-PsA 1 aufgetreten sind 244
Tabelle 4-127: Ergebnisse für häufige, nicht schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT SELECT-PsA 1 aufgetreten sind 246

Tabelle 4-128: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set) 249
Tabelle 4-129: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 252
Tabelle 4-130 Interaktionstests der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmal aus RCT SELECT-PsA 1 255
Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für DAPSA aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262
Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für PASDAS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263
Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für PASI75/90/100 aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265
Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für SAPS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266
Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für unerwünschte Ereignisse aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267
Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aller Grade mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269
Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für häufige unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT SELECT –PsA 1 aufgetreten sind 270
Tabelle 4-138: Subgruppenergebnisse für häufige, nicht schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT SELECT-PsA 1 aufgetreten sind 272
Tabelle 4-139: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 276
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 276
Tabelle 4-141: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 277
Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 277
Tabelle 4-143: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 278
Tabelle 4-144: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 280
Tabelle 4-145: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 280
Tabelle 4-146: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 281
Tabelle 4-147: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 281

Tabelle 4-148: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 283
Tabelle 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 283
Tabelle 4-150: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen 290
Tabelle 4-151: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 56 und resultierender Zusatznutzen für die Studie SELECT-PsA 1 292
Tabelle 4-152: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Adalimumab aus der Studie SELECT-PsA 1 302
Tabelle 4-153: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 307
Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SELECT-PsA 1 (M15-572)..... 357
Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SELECT-PsA 2 (M15-554)..... 372
Tabelle 4-156 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SELECT-PsA 1 386
Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SELECT-PsA 2 415

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Abbildung 3: Veränderung des mittleren SAPS unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1 186

Abbildung 4: Anteile des BASDAI50-Ansprechens unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1 191

Abbildung 5: Anteile der Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,35 unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1 200

Abbildung 6: Veränderung der mittleren Morgensteifigkeit gesamt unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1 207

Abbildung 7: Veränderung der mittleren Schwere der Morgensteifigkeit (BASDAI Item 5, NRS 0-10) unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1 .. 207

Abbildung 8: Veränderung der mittleren Dauer der Morgensteifigkeit (BASDAI Item 6, 0-10 NRS) unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1 208

Abbildung 9: Veränderung der mittleren Pain NRS unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1 213

Abbildung 10: Anteile der Verbesserung des FACIT-F um mindestens 4 Punkte unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1 220

Abbildung 11: Veränderung des PtGADA unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1 226

Abbildung 12: Veränderung der EQ-5D VAS unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1 230

Abbildung 13: Anteile der Verbesserung des SF-36 PCS um ≥ 5 unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1 235

Abbildung 14: Anteile der Verbesserung des SF-36 MCS um ≥ 5 unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1 236

Abbildung 15: Flussdiagramm der Studie SELECT-PsA 1 (M15-572) 371

Abbildung 16: Flussdiagramm für Studie SELECT-PsA 2 (M15-554) 384

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
ALT	Alanintransaminase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	absolute neutrophil count
ANCOVA	Kovarianzanalyse
AO	tatsächlich beobachtete Werte (as observed)
AS	ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	ankylosing spondylitis disease activity score
AST	Aspartattransaminase
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath ankylosing spondylitis disease activity index
bDMARD	biologisches DMARD (biological DMARD)
BHPR	British Health Professionals in Rheumatology
BMI	body mass index
BSA	body surface area
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CCP	zyklische citrullinierte Peptide (cyclic citrullinated peptides)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CMQ	company MedDRA query
Cochrane	Cochrane central register of controlled trials
CONSORT	consolidated standards of reporting trials
CPK	Kreatinphosphokinase (creatinine phosphokinase)
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelles synthetisches DMARD

Abkürzung	Bedeutung
CSR	klinischer Studienreport (clinical study report)
CYP3A	Cytochrome P450 3A
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
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	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug)
DMC	Data Monitoring Comittee
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
eow	every other week
EQ-5D	EuroQoL-5 dimensions
ESR	Erythrozytensedimentationsrate (erythrocyte sedimentation rate)
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Registry
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-F	functional assessment of chronic illness therapy – fatigue
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	good clinical practice
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GLM	generalisiertes lineares Modell
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HAQ	health assessment questionnaire
HAQ-DI	health assessment questionnaire – disability index
HBV	Hepatitis B Virus

Abkürzung	Bedeutung
HCV	Hepatitis C Virus
HCQ	Hydroxychloroquin
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HRU	health resource utilization
hsCRP	hoch sensitives C-reaktives Protein (high sensitivity C-reactive protein)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	interaktives Response Technologie System (Interactive Response Technology)
ITT	Intention-to-Treat
JAK	Januskinase
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LDA	niedrige Krankheitsaktivität (low disease activity)
LDI	Leeds dactylitis index
LEF	Leflunomid
LEI	Leeds enthesitis index
LOCF	last observation carried forward
LS MW	Least-Squares-Mittelwert
MACE	major adverse cardiovascular events
MAR	missing at random
MCS	mental health component summary score
MDA	minimal disease activity
MDRD	modification of diet in renal disease
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities
MI	multiple Imputation
MID	minimal important difference
MMRM	mixed model for repeated measures
MNAR	missing not at random
MTX	Methotrexat

Abkürzung	Bedeutung
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NA	nicht anwendbar
ND	nicht dargestellt
NMSC	nicht melanomer Hautkrebs (non-melanoma skin cancer)
NRI	Non-Responder-Imputation
NRS	numerical rating scale
NSAID	nicht steroidales Antirheumatikum (non-steroidal anti-inflammatory drug)
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
OR	Odds-Ratio
PAP	patient’s assessment of pain
PASDAS	psoriatic arthritis disease activity score
PASI	psoriasis area and severity index
PCS	physical health component summary score
PhysGADA	Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt (physician’s global assessment of disease activity)
p.o.	peroral
PRO	patient reported outcome
PsA	Psoriasis-Arthritis
PsARC	psoriatic arthritis response criteria
PT	preferred term
PtGADA	patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (patient’s global assessment of disease activity)
PUVA	Photochemotherapie (Psoralen und UV-A)
QD	einmal täglich
RA	rheumatoide Arthritis
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan

Abkürzung	Bedeutung
SAPS	self-assessment of psoriasis symptoms
s.c.	Subkutan (subcutaneous)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SF-36	short form – 36 (Version 2.0)
SF-6D HI	short form-6 dimensions health utility index
SGB	Sozialgesetzbuch
SHS	Sharp/van der Heijde Score
sIGA	static investigator global assessment
SJC	Anzahl geschwollener Gelenke (swollen joint count)
SMQ	standardized MedDRA query
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
SpA	Spondyloarthritis
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
SSZ	Sulfasalazin
STROBE	strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUESI	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
TB	Tuberkulose
TJC	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (tender joint count)
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	transparent reporting of evaluations with non-randomized design
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	obere Normgrenze (upper limit of normal)

Abkürzung	**Bedeutung**
UVA	Ultraviolet A
UVB	Ultraviolet B
VAS	visuelle Analogskala (visual analogue scale)
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
VTE	venöse thromboembolische Ereignisse
WBC	white blood cell
WHO	Weltgesundheitsorganisation (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 Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trial, RCT).

Für die frühe Nutzenbewertung von Upadacitinib wurde die Gesamtpopulation, welche sich aus dem Anwendungsgebiet in der Fachinformation ergibt, in folgende Populationen aufgeteilt (siehe Tabelle 4-1 sowie Modul 3A, Abschnitt 3.1.1):

Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
Gesamtpopulation			
erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben			
Population A			
1	erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten)	Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit MTX
Population B			
2	erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX
bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die ZVT für Upadacitinib wurde in einem Beratungsgespräch am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) durch den G-BA festgelegt:

Population A:

Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

- Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit MTX

Population B:

Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen DMARDs (bDMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

- Der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane central register of controlled trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO) (http://apps.who.int/trialsearch/) und im European Union Clinical Trials Registry (EU-CTR) (www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (https://clinicaldata.ema.europa.eu), im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) sowie auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen und Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurden anhand von prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Patientenpopulation	Population A: erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten) Population B: erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs	E1	andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungs-gebietes; Aufteilung der Patienten-population gemäß G-BA-Beratung

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
	unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)				
Intervention	Behandlung mit Upadacitinib (a) als Monotherapie oder in Kombination mit MTX gemäß Fachinformation	E2	• Behandlung mit Upadacitinib abweichend von der Fach-information • andere Interventionen	A2	zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	<u>Population A:</u> Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab, ggf. in Kombination mit MTX <u>Population B:</u> Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab, ggf. in Kombination mit MTX	E3	andere Therapien oder fehlende Übereinstimmung der Vergleichstherapie mit dem deutschen Label	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Endpunktkate-gorien nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	RCT	E5	nicht RCT	A5	RCTs bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnis-sicherheit
Studiendauer	≥ 24 Wochen	E6	< 24 Wochen		Mindestdauer gemäß G-BA-Beratung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des	E7	• Berichterstattung liefert keine ausreichenden	A6	ausreichende Datenver-fügbarkeit ist

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
	CONSORT-Statements genügt. Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.		Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen) • Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen[a]		zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich

a: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

bDMARD: biologisches DMARD; CONSORT: consolidated standards of reporting trials; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Upadacitinib wurden zwei Fragestellungen formuliert. Für Fragestellung 1 (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) und Fragestellung 2 (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) liegt jeweils eine Studie vor.

Die vorliegende Studie SELECT-PsA 1 (M15-572), die zur Beantwortung der Fragestellung 1 im Dossier verwendet wird, ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA). Für die Nutzenbewertung erfolgt eine Einschränkung auf die zulassungskonforme Population gemäß Fachinformation (Upadacitinib 15 mg in Monotherapie und in Kombination mit MTX). Diese Population wird im vorliegenden Dossier „Labelpopulation“ bezeichnet. Somit werden weitere nicht-biologische DMARDs (Apremilast, Bucillamin, Chloroquin, Ciclosporin, Hydroxychloroquin, Iguratimod, Leflunomid, Sulfasalazin) nicht als Kombinationspartner berücksichtigt. Darüber hinaus wird der Placebo-Arm der Studie nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen,

da Placebo keine relevante ZVT darstellt. Auch der Upadacitinib-Arm mit der Dosierung von 30 mg wird nicht weiter betrachtet, da die Zulassung diese Dosierung nicht umfasst. Die Intervention im Vergleichsarm entspricht der vom G-BA festgelegten ZVT Adalimumab. Somit erfolgt ein direkter Vergleich von Upadacitinib 15 mg gegenüber Adalimumab.

Für Fragestellung 2 (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) liegt keine relevante Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens vor. Zur Beschreibung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Upadacitinib wird die Studie SELECT-PsA 2 (M15-554), eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA), ergänzend dargestellt. Die Studienpopulation entspricht der Fragestellung 2. Der Upadacitinib-Arm mit der Dosierung von 30 mg wird ebenfalls nicht weiter betrachtet, da die Zulassung diese Dosierung nicht umfasst.

Fragestellung 1 (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben)

Das Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT-PsA 1 wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der entsprechenden Kategorien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte, aufgrund des Anteils fehlender Werte von über 10 %, als hoch bewertet. Endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht herabgestuft, wenn die Ergebnisse der Hauptanalyse und die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse konsistent sind.

Fehlende Werte und Werte nach Abbruch der Studienmedikation werden in Responderanalysen als Non-Responder gewertet. Bei metrischen Auswertungen werden alle beobachteten Werte in einem geeigneten Modell berücksichtigt. Da die Verwendung einer Ersetzungsstrategie Unsicherheit birgt, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Bei konsistenten Ergebnissen der Haupt- und Sensitivitätsanalyse zu Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten zu Woche 56 wird für die vorliegende Fragestellung 1 jeweils ein Hinweis für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht. Falls das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse nicht bestätigt, wird ein Anhaltspunkt für die Aussagesicherheit der Ergebnisse beansprucht.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden die unerwünschten Ereignisse (UE) mittels Häufigkeiten und relativem Risiko analysiert. Es liegen keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer vor, daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Beurteilung der Verträglichkeit wird daher ein Hinweis für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht.

Fragestellung 2 (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben)

Das Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT-PsA 2 wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Zur Beschreibung der Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der entsprechenden Kategorien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Sofern der Anteil fehlender Werte bezogen auf die relevante Analysepopulation geringer als 10 % ist und in beiden Armen vergleichbare Anteile an fehlenden Werten vorliegen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Für die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität wird aufgrund der hohen Anteile fehlender Werte von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Ergebnisse zur Verträglichkeit werden jedoch als niedrig verzerrt bewertet. Es findet kein Vergleich mit der ZVT statt, entsprechend werden keine Aussagen zur Aussagekraft der Ergebnisse für diese Studie getroffen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

POPULATION A: Studie SELECT-PsA 1

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 56 und resultierender Zusatznutzen für die Studie SELECT-PsA 1

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa-dacitinib	Ada-limumab		
Mortalität[a]				
Morbidität				
Krankheitsaktivität				
Anteil der Patienten mit MDA	173/355 (48,7)	141/352 (40,1)	RR: 1,22 [1,03; 1,44] p = 0,0209	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit DAPSA ≤ 3,3 (Remission)	66/355 (18,6)	39/352 (11,1)	RR: 1,68 [1,16; 2,42] p = 0,0057	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit DAPSA ≤ 15 (MDA)	204/355 (57,5)	184/352 (52,3)	RR: 1,10 [0,96; 1,25] p = 0,1770	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit PASDAS < 2,4 (Remission)	120/355 (33,8)	104/352 (29,5)	RR: 1,15 [0,92; 1,42] p = 0,2212	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit PASDAS < 3,2 (LDA)	192/355 (54,1)	155/352 (44,0)	RR: 1,23 [1,05; 1,43] p = 0,0086	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa-dacitinib	Ada-limumab		
Gelenksymptomatik				
Anteil der Patienten mit TJC68 ≤ 1	164/355 (46,2)	143/352 (40,6)	RR: 1,14 [0,96; 1,34] p = 0,1393	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit SJC66 ≤ 1	236/355 (66,5)	208/352 (59,1)	RR: 1,12 [1,00; 1,25] p = 0,0516	Zusatznutzen nicht belegt
Enthesitis				
Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Enthesitis (LEI = 0)	149/221 (67,4)	121/215 (56,3)	RR: 1,20 [1,03; 1,39] p = 0,0176	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Daktylitis				
Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Daktylitis (LDI = 0)	95/113 (84,1)	76/99 (76,8)	RR: 1,08 [0,95; 1,24] p = 0,2332	Zusatznutzen nicht belegt
Hautsymptomatik				
Anteil der Patienten mit einem PASI75-Ansprechen	123/183 (67,2)	120/181 (66,3)	RR: 1,01 [0,87; 1,17] p = 0,9174	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit einem PASI90-Ansprechen	93/183 (50,8)	91/181 (50,3)	RR: 1,00 [0,82; 1,22] p = 0,9884	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit einem PASI100-Ansprechen	65/183 (35,5)	60/181 (33,1)	RR: 1,05 [0,79; 1,39] p = 0,7303	Zusatznutzen nicht belegt
SAPS	341[b]	348[b]	MWD: -3,79 [-6,00; -1,58] p = 0,0008 Hedges' g: -0,23 [-0,38; -0,08] p = 0,0024	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
axiale Beteiligung				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 %	68/113 (60,2)	46/102 (45,1)	RR: 1,33 [1,03; 1,73] p = 0,0307	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
körperlicher Funktionsstatus				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,35	193/312 (61,9)	165/319 (51,7)	RR: 1,19 [1,04; 1,37] p = 0,0126	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa-dacitinib	Ada-limumab		
Morgensteifigkeit				
Morgensteifigkeit	341[b]	348[b]	MWD: -0,47 [-0,74; -0,20] p = 0,0008 Hedges' g: -0,23 [-0,38; -0,08] p = 0,0025	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Schwere der Morgensteifigkeit	341[b]	348[b]	MWD: -0,54 [-0,84; -0,23] p = 0,0006 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09] p = 0,0018	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dauer der Morgensteifigkeit	341[b]	348[b]	MWD: -0,38 [-0,66; -0,11] p = 0,0059 Hedges' g: -0,19 [-0,34; -0,04] p = 0,0128	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Schmerz				
Pain NRS	347[b]	350[b]	MWD: -0,23 [-0,49; 0,03]; 0,0791	Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F um ≥ 4	202/355 (56,9)	180/352 (51,1)	RR: 1,11 [0,97; 1,28] p = 0,1247	Zusatznutzen nicht belegt
patientenberichtete globale Krankheitsaktivität				
PtGADA	347[b]	350[b]	MWD: -0,26 [-0,51; -0,004] p = 0,0467 Hedges' g: -0,14 [-0,29; 0,01] p = 0,0664	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
allgemeiner Gesundheitszustand				
EQ-5D VAS	341[b]	348[b]	MWD: 2,51 [0,08; 4,93] p = 0,0428 Hedges' g: 0,14 [-0,01; 0,29] p = 0,0671	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa-dacitinib	Ada-limumab		
Lebensqualität				
gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5	246/355 (69,3)	194/352 (55,1)	RR: 1,26 [1,12; 1,41] p = 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5	152/355 (42,8)	115/352 (32,7)	RR: 1,31 [1,08; 1,59] p = 0,0058	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Verträglichkeit				
Gesamtraten				
UE	272/355 (76,6)	272/352 (77,3)	RR: 0,99 [0,91; 1,07] p = 0,8367	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
SUE	23/355 (6,5)	28/352 (8,0)	RR: 0,81 [0,48; 1,39] p = 0,4492	
UE mit Schweregrad ≥ 3	32/355 (9,0)	37/352 (10,5)	RR: 0,86 [0,55; 1,34] p = 0,5029	
UE mit Schweregrad < 3	267/355 (75,2)	270/352 (76,7)	RR: 0,98 [0,90; 1,07] p = 0,6423	
UE, die zum Therapieabbruch führten	16/355 (4,5)	23/352 (6,5)	RR: 0,69 [0,37; 1,28] p = 0,2410	
UE, die zum Tod führten	0/355 (0,0)	0/352 (0,0)	RR: NA [NA; NA] NA	
UESI	221/355 (62,3)	205/352 (58,2)	RR: 1,07 [0,95; 1,21] p = 0,2760	
SUESI	13/355 (3,7)	11/352 (3,1)	RR: 1,17 [0,53; 2,58] p = 0,6938	
Schwere UESI	23/355 (6,5)	18/352 (5,1)	RR: 1,27 [0,70; 2,31] p = 0,4387	
Nicht schwere UESI	213/355 (60,0)	202/352 (57,4)	RR: 1,05 [0,92; 1,18] p = 0,4806	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa-dacitinib	Ada-limumab		
UE nach SOC und PT				
PT Grippe	13/355 (3,7)	3/352 (0,9)	RR: 4,30 [1,24; 14,95] p = 0,0219	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
PT Reaktion an der Injektionsstelle	0/355 (0,0)	10/352 (2,8)	RR: 0,05 [0,00; 0,80] p = 0,0347	
PT Schlaflosigkeit	11/355 (3,1)	1/352 (0,3)	RR: 10,91 [1,42; 84,03] p = 0,0218	

a: Betrachtung im Rahmen der UE

b: Anzahl Patienten in der Analyse

Für binäre Endpunkte werden die Anzahl der Patienten in der Analyse sowie die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm dargestellt. Der Effektschätzer für binäre Endpunkte ist das RR. Für kontinuierliche Endpunkte wird die Anzahl der Patienten dargestellt, die in die Analyse eingehen. Der Effektschätzer für kontinuierliche Endpunkte ist die MWD sowie Hedges' g.
Bei den Ergebnissen der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt ein RR größer Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen des SAPS, zur Morgensteifigkeit, der Pain NRS sowie des PtGADA stellen MWD und Hedges' g kleiner Null einen Vorteil von Upadacitinib dar; bei der EQ-5D-VAS stellen MWD und Hedges' g größer Null einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen zur Verträglichkeit stellt ein RR kleiner Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar.

BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; KI: Konfidenzintervall; LDA: niedrige Krankheitsaktivität; LDI: Leeds dactylitis index; LEI: Leeds enthesitis index; MCS: mental health component summary score; MDA: minimal disease activity; MWD: Mittelwertdifferenz; NA: nicht anwendbar; NRS: numerical rating scale; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary score; PT: preferred term; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RR: relatives Risiko; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SF-36: short form – 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SUESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Somit zeigen sich unter Upadacitinib zahlreiche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile im Vergleich zum Therapiestandard Adalimumab. Unter Behandlung mit Upadacitinib erreichen signifikant mehr Patienten die patientenrelevanten Haupttherapieziele Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Remission oder minimale bzw. niedrige Krankheitsaktivität als unter Adalimumab. Somit wird mit Upadacitinib eine umfassende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht; dies zeigt sich auch anhand der signifikant höheren Ansprechraten über unterschiedliche Krankheitsdomänen wie axiale Domäne, Enthesitis, Haut und patientenberichtete Outcomes hinweg. Das Verträglichkeitsprofil von Upadacitinib ist

vergleichbar mit dem von Adalimumab und entspricht dem bekannten und konsistenten Sicherheitsprofil von Upadacitinib in der rheumatoiden Arthritis. Upadacitinib ist daher wegen seines guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils eine Bereicherung der Therapielandschaft in Deutschland.

In der Gesamtschau zeigt sich für eine Upadacitinib-Therapie bei bDMARD-naiven Patienten (Fragestellung 1) im Vergleich zu Adalimumab zum Analysezeitpunkt 56 Wochen ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

POPULATION B: Studie SELECT-PsA 2

Die Studie SELECT-PsA 2 (M15-554) ist eine direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib untersucht wurde. Die Studienpopulation der Studie SELECT-PsA 2 entspricht der Fragestellung 2. Da kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorliegt, werden die Ergebnisse der Studie SELECT-PsA 2 ergänzend dargestellt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib in Population B zu beschreiben.

In der Studie SELECT-PsA 2 wurden zum Analysezeitpunkt zu Woche 24 patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität (Krankheitsaktivität, Daktylitis und Enthesitis, Hautsymptomatik, körperliche Funktionsfähigkeit, Schmerz und Fatigue), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben.

In der Gesamtschau konnten in der pivotalen Zulassungsstudie SELECT-PsA 2 eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit, sowie positive Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in dieser schwer therapierbaren Patientenpopulation gezeigt werden. In den Wirksamkeitsendpunkten, wie dem Erreichen einer MDA, vollständigen Abklingen einer Enthesitis und Daktylitis, Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, Schmerzreduktion, Reduktion der Fatigue und Verbesserung der Hautsymptomatik sind deutliche Vorteile einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Placebo bei bDMARD-erfahrenen PsA-Patienten nachweisbar. Dies lässt auf eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität sowie einer Verbesserung über alle PsA-relevanten Krankheitsdomänen schließen und trägt gemäß EULAR-Empfehlungen zum Erreichen des übergeordneten Therapieziels der langfristigen Verbesserung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten bei. Über das gesamte bisher ausgewertete Studienprogramm zeigt Upadacitinib über verschiedene Patientenpopulationen hinweg konsistent gute Ansprechraten und dabei ein konstantes Sicherheitsprofil ohne unerwartete Nebenwirkungen.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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 Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (1).

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Basis der Nutzenbewertung sind RCTs.

Tabelle 4-4: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
Gesamtpopulation			
erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben			
Population A			
1	erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten)	Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit MTX
Population B			
2	erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX
bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Patientenpopulation

Der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen von Upadacitinib wird gemäß den vom G-BA definierten zwei Patientenpopulationen untersucht (Tabelle 4-4).

Ziel des vorliegenden Modul 4 ist die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Behandlung mit Upadacitinib. Upadacitinib (RINVOQ) wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Upadacitinib. Bei Upadacitinib handelt es sich um einen selektiven und reversiblen Januskinase (JAK)-Inhibitor. Die empfohlene Dosis beträgt eine 15 mg Retardtablette einmal täglich als Monotherapie oder in Kombination mit MTX gemäß RINVOQ-Fachinformation (1).

Vergleichstherapie

Die ZVT für Upadacitinib wurde in einem Beratungsgespräch am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) durch den G-BA festgelegt (2):

- **„Population A:** ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
- **Population B:** der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat."

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib erfolgt anhand der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Um die höchste Ergebnissicherheit zu bieten, wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen in diesem Dossier auf Basis von RCTs mit einer Mindestdauer von ≥ 24 Wochen bewertet.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wird eine Suche nach RCTs durchgeführt, in welchen das zu bewertende Arzneimittel direkt mit der ZVT verglichen wird. Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, werden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-5.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	**Einschluss**		**Ausschluss**		**Begründung**
Patientenpopulation	Population A erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten) Population B erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	E1	andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungs-gebietes; Aufteilung der Patienten-population gemäß G-BA-Beratung (2)
Intervention	Behandlung mit Upadacitinib (15 mg) als Monotherapie oder in Kombination mit MTX gemäß Fachinformation	E2	• Behandlung mit Upadacitinib abweichend von der Fach-information • andere Interventionen	A2	zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Population A: Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab, ggf. in Kombination mit MTX Population B: Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder	E3	andere Therapien oder fehlende Übereinstimmung der Vergleichstherapie mit dem deutschen Label	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung (2)

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
	Secukinumab oder Ustekinumab, ggf. in Kombination mit MTX				
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Endpunktkategorien nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	RCT	E5	nicht RCT	A5	RCTs bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit
Studiendauer	≥ 24 Wochen	E6	< 24 Wochen		Mindestdauer gemäß G-BA-Beratung (2)
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt. Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.	E7	• Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen). • Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen[a]	A6	ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
a: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. bDMARD: biologisches DMARD; CONSORT: consolidated standards of reporting trials; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations) 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 bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wird in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (http://apps.who.int/trialsearch/) und im EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wird im Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) und im AMIS (www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind im Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wird eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken und der Suche auf der Internetseite des G-BA wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien werden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung werden durch Diskussion 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):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– 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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– 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 für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen (falls vorhanden) oder aus Registereinträgen bzw. Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung.

Gemäß Dossiervorlage werden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte untersucht:

- 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

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wird für alle RCTs das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCT auf Endpunktebene werden – im Einklang mit der Dossiervorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene wird zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Liegt ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor, so muss für alle Endpunkte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene der betreffenden Studie vor diesem Hintergrund geprüft werden und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene gegebenenfalls auf „hoch“ gesetzt werden.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials jedes einzelnen Aspekts auf Endpunkt- und Studienebene richtet sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien und dient nicht als Ausschlussgrund für Studien.

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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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.

Generell erfolgt die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des consolidated standards of reporting trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14).

Entsprechend werden gemäß Dossiervorlage für RCTs die Items 2b bis 14 (CONSORT) in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen werden folgende demografische Merkmale dargestellt:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Alter (Mittelwert mit Standardabweichung, < 65 Jahre, ≥ 65 – < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Gewicht (kg) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Body mass index (BMI) (Mittelwert mit Standardabweichung, < 25 kg/m^2, ≥ 25 kg/m^2)
- Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner, asiatisch, weitere)
- Region (Nordamerika, Süd-/Mittelamerika, Osteuropa, Westeuropa und Ozeanien, Asien, andere)
- Raucherstatus (Raucher, Ex-Raucher oder Nichtraucher)
- Alkoholkonsum (momentan, früher, nie, unbekannt)

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden folgende Charakteristika dargestellt:

- Dauer der PsA-Symptome (Jahre) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Dauer der PsA-Diagnose (Jahre) (Mittelwert mit Standardabweichung ≤ 5 Jahre, > 5 – ≤ 10 Jahre, > 10 Jahre)
- Rheumafaktor (positiv, negativ)
- Antizyklisches citrulliniertes Peptid (cyclic citrullinated peptides, CCP, Anti-CCP) Status (positiv, negativ)
- Hoch sensitives C-reaktives Protein (hsCRP) (Mittelwert mit Standardabweichung; ≤ obere Normgrenze (upper limit of normal, ULN (2,87 mg/l)), > ULN)
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (tender joint count, TJC) basierend auf 68 Gelenken (TJC68) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Anzahl geschwollener Gelenke (swollen joint count, SJC) basierend auf 66 Gelenken (SJC66) (Mittelwert mit Standardabweichung)

- Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt (physician's global assessment of disease activity, PhysGADA) (numerical rating scale, NRS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Schmerzbeurteilung durch den Patienten (patient's assessment of pain, PAP) (NRS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (patient's global assessment of disease activity, PtGADA) (NRS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Health assessment questionnaire – disability index (HAQ-DI) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Prozentualer Anteil betroffener Körperoberfläche (body surface area, BSA) mit Psoriasis (Mittelwert mit Standardabweichung für Patienten mit BSA > 0 %, < 3 %, ≥ 3 %)
- Static investigator global assessment of psoriasis (sIGA) (0, 1, 2, 3, 4)
- Psoriasis area and severity index (PASI) (für Patienten mit BSA ≥ 3 %) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Erythrozytensedimentationsrate (ESR) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Daktylitis zu Baseline (Leeds dactylitis index, LDI > 0) (ja, nein)
- LDI (bei Patienten mit vorhandener Dactylitis LDI > 0) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Total dactylitis count (bei Patienten mit LDI > 0) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Enthesitis zu Baseline (total enthesitis count > 0) (ja, nein)
- Total enthesitis count (bei Patienten mit vorhandener Enthesitis; total enthesitis count > 0) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index (bei Patienten mit SPARCC enthesitis index > 0) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Leeds enthesitis index (LEI) (bei Patienten mit LEI > 0) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Disease activity score mit 28 Gelenken – C-reaktives Protein (DAS28-CRP) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Disease activity score mit 28 Gelenken – ESR (DAS28-ESR) (Mittelwert mit Standardabweichung)

- psoriatische Spondylitis zu Baseline (ja, nein)
- Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) (bei Patienten mit psoriatischer Spondylitis zu Baseline) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) (bei Patienten mit psoriatischer Spondylitis zu Baseline) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Morgensteifigkeit (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Schwere der Morgensteifigkeit (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Dauer der Morgensteifigkeit (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Self-assessment of psoriasis symptoms (SAPS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Functional assessment of chronic illness therapy – fatigue (FACIT-F) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- EuroQol-5 dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- EQ-5D-Index (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Short form – 36 (SF-36) physical health component summary score (PCS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- SF-36 mental health component summary score (MCS) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- SF-36-Einzeldomänen (Mittelwert mit Standardabweichung)

Zu Baseline werden zur medizinischen Vorgeschichte folgende Charakteristika dargestellt:

- Anzahl vorangegangener konventioneller synthetischer DMARDs (conventional synthetic DMARDs, csDMARDs) (0, 1, 2, ≥ 3)
- Behandlung mit mindestens einem nicht-biologischen DMARD zu Baseline (ja, nein)
- Behandlung mit nicht steroidalen Antirheumatika (non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) zu Baseline (ja, nein)
- Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja, nein)
- Bei Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs unzureichend ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Population B):
    - Anzahl vorangegangener bDMARD-Therapien (1, 2, ≥ 3)
    - Anzahl vorangegangener bDMARD-Therapien mit unzureichendem Ansprechen (0, 1, 2, ≥ 3)
    - Begleitende Behandlung mit einem nicht-biologischen DMARD zu Baseline (MTX, MTX und andere nicht-biologische DMARDs, andere nicht-biologische DMARDs außer MTX)

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib

Nutzendimension	**Patientenrelevante Endpunkte**
Mortalität	• Anzahl der Todesfälle (Betrachtung im Rahmen der UE)
Morbidität	
Krankheitsaktivität	• Anteil der Patienten mit MDA • Anteil der Patienten mit einem DAPSA ≤ 3,3 (Remission) • Anteil der Patienten mit einem DAPSA ≤ 15 (MDA) • Anteil der Patienten mit einem PASDAS < 2,4 (Remission) • Anteil der Patienten mit einem PASDAS < 3,2 (LDA) • Anteil der Patienten mit einem ACR20/50/70-Ansprechen (ergänzende Darstellung) • Anteil der Patienten mit DAS28 (CRP) ≤ 3,2 (ergänzende Darstellung) • Anteil der Patienten mit einem PsARC-Ansprechen (ergänzende Darstellung)
Gelenksymptomatik	• Anteil der Patienten mit SJC66 ≤ 1 • Anteil der Patienten mit TJC68 ≤ 1
Enthesitis	• Anteil an Patienten mit LEI = 0 (bei Patienten mit LEI > 0 zu Baseline) • Anteil an Patienten mit SPARCC enthesitis index = 0 (bei Patienten mit SPARCC enthesitis index > 0 zu Baseline) (ergänzende Darstellung) • Anteil an Patienten mit total enthesitis count = 0 (bei Patienten mit total enthesitis count > 0 zu Baseline) (ergänzende Darstellung)
Daktylitis	• Anteil an Patienten mit LDI = 0 (bei Patienten mit LDI > 0 zu Baseline)
Hautsymptomatik	• Anteil der Patienten mit einem PASI75/90/100-Ansprechen (bei Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 % zu Baseline) • Mittlere Veränderung des SAPS
axiale Beteiligung	• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 % (bei Patienten mit psoriatischer Spondylitis zu Baseline) • Anteil der Patienten mit ASDAS inaktive Erkrankung (ASDAS < 1,3) (bei Patienten mit psoriatischer Spondylitis zu Baseline) (ergänzende Darstellung) • Anteil an Patienten mit ASDAS klinisch relevante Verbesserung (ASDAS ≥ 1,1) (bei Patienten mit psoriatischer Spondylitis zu Baseline) (ergänzende Darstellung)
körperlicher Funktionsstatus	• Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,35 (bei Patienten mit einem HAQ-DI ≥ 0,35 zu Baseline) • Mittlere Veränderung des HAQ-DI

Nutzendimension	**Patientenrelevante Endpunkte**
Morgensteifigkeit	• Mittlere Veränderung der Morgensteifigkeit • Mittlere Veränderung der Dauer der Morgensteifigkeit • Mittlere Veränderung der Schwere der Morgensteifigkeit
Schmerz	• Mittlere Veränderung der Schmerzes (Pain NRS)
Fatigue	• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F ≥ 4 • Mittlere Veränderung des FACIT-F
patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA)	• Mittlere Veränderung des PtGADA
allgemeiner Gesundheitszustand	• Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS
gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte • Mittlere Veränderung des SF-36 PCS
Verträglichkeit	• Unerwünschte Ereignisse (UE) o Alle UE o Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) o UE, die zum Therapieabbruch führten o Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) o Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) o UE, die zum Tod führten o UE von speziellem Interesse (UESI) o UE nach SOC und PT gemäß Formatvorlage

ACR: American College of Rheumatology; ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BSA: body surface area; CRP: C-reaktives Protein; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DAS: disease activity score; EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; LDI: Leeds dactylitis index; LEI: Leeds enthesitis index; MCS: mental health component summary score; MDA: minimal disease activity; NRS: numerical rating scale PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary score; PsARC: psoriatic arthritis response criteria; PT: preferred term; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SF-36: short form – 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SOC: Systemorganklasse; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Bei der PsA handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit Mortalitätsraten, die sich nicht wesentlich von derjenigen in der Gesamtbevölkerung unterscheiden (3). Daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt in dieser Indikation nicht üblich. Die Ergebnisse zur Mortalität werden somit im Rahmen der Darstellung der UE berichtet.

Operationalisierung

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf der Anzahl aller Todesfälle, die während der Beobachtungsdauer aufgetreten sind. Es erfolgt zusätzlich eine narrative Beschreibung der Todesfälle.

Morbidität

Die PsA ist eine heterogene und multifaktorielle Erkrankung, deren Ursachen noch nicht vollständig geklärt sind (4, 5). Charakteristisch für die Erkrankung ist der Befall der Gelenke (Arthritis), wobei Gelenkentzündungen typischerweise asymmetrisch an peripheren Gelenken auftreten und sich in Form von Schmerz und Schwellung äußern (6). Als weitere wichtige Symptome der PsA sind Daktylitis, eine axiale Gelenkbeteiligung und der entzündliche Befall von Enthesen (Enthesitis), Nägeln sowie der Haut (Psoriasis) zu nennen (6-12). Gemäß den Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) und der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) ist das primäre Therapieziel bei der Behandlung der PsA die Remission (vollständiges Abklingen der Entzündung); wenn diese nicht erreicht werden kann, ist eine niedrige Krankheitsaktivität das alternative Behandlungsziel. Dies gilt insbesondere für Patienten mit etablierter Erkrankung, die den Zustand der Remission nicht mehr erreichen können, z. B. auf Grund von irreversiblen Gelenkschädigungen (13, 14). Durch Symptomkontrolle, Hemmung der radiologischen Progression, Normalisierung der Funktionalität und sozialen Teilhabe soll somit das übergeordnete Prinzip bzw. Hauptziel der Behandlung, die Maximierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erreicht werden (13).

Daher werden zur Bewertung der Morbidität im vorliegenden Dossier Messinstrumente der Krankheitsaktivität (minimal disease activity (MDA), DAPSA, PASDAS, Kriterien für das Therapieansprechen nach American College of Rheumatology (ACR), DAS28, psoriatic arthritis response criteria (PsARC)) betrachtet und zudem wichtige Messinstrumente zur Erfassung der Gelenksymptomatik (TJC68/SJC66), der Enthesitis (LEI, SPARCC enthesitis index, total enthesitis count) und Daktylitis (LDI), der Hautsymptomatik (PASI, SAPS), der axialen Beteiligung (BASDAI, ASDAS), des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI), der Morgensteifigkeit, des Schmerzes (Pain NRS), der Fatigue (FACIT-F), der patientenberichteten Krankheitsaktivität (PtGADA NRS) sowie des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) herangezogen.

Viele dieser Messinstrumente wurden für die rheumatoide Arthritis (RA) oder die ankylosierende Spondylitis (AS) entwickelt und auf andere rheumatologische Erkrankungen, wie die PsA, übertragen (15). Die Abgrenzung einer PsA von anderen Spondyloarthritis (SpA)-Erkrankungen wie der AS, aber auch von anderen Gelenkerkrankungen wie der RA, ist schwierig (16, 17). So sind beispielsweise bei allen drei Erkrankungen die Gelenke betroffen, was in einer Einschränkung der Funktionalität resultiert (16, 18, 19). Auch gibt es weitere Überschneidungen in der Symptomatik; allen gemeinsam sind z. B. Schmerzen sowie die Morgensteifigkeit (16, 18-21). Insgesamt ist auch die Lebensqualität der Patienten

indikationsunabhängig beeinträchtigt (18, 22). Die von Orbai und Kollegen beschriebene Kerndomäne an Endpunkten, die möglichst in jeder RCT in der Indikation PsA erhoben werden sollten, ist größtenteils überlappend mit den auch für die RA und AS empfohlenen Endpunkten in klinischen Studien (23-26) und auch der G-BA hat in allen drei Indikationen diese Endpunktdomänen benannt (2, 27, 28). Aufgrund der Überschneidung in der Symptomatik und betrachteten Endpunktdomänen, ist eine Übertragbarkeit der Validität von relevanten Endpunkten aus der RA und AS auf die PsA sehr plausibel.

Krankheitsaktivität

Unbehandelt oder unzureichend behandelt kann die PsA zu einer erheblichen gesundheitlichen Belastung der Patienten führen. Mit zunehmender Entzündung und mit einer steigenden Krankheitsaktivität nimmt die körperliche Funktionsfähigkeit immer stärker ab (29, 30). Auch ist eine aktive Erkrankung mit einer Verschlechterung der Lebensqualität verbunden (30). Eine niedrige Krankheitsaktivität gilt daher insbesondere für Patienten, die den Zustand einer Remission nicht erreichen können, als erstrebenswertes Therapieziel (13, 14). Die Erhebung der Krankheitsaktivität gehört in klinischen PsA-Studien zu den Hauptdomänen, die für die Bestimmung der Wirksamkeit betrachtet werden sollten (26). Der G-BA sieht für die Indikation PsA die Krankheitsaktivität als patientenrelevanten krankheitsbedingten Endpunkt an (2, 31).

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung, die sehr stark von Patient zu Patient variiert und unterschiedliche Krankheitsdomänen betreffen kann, existieren verschiedenste Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität. Diese erfassen auch gelenkübergreifend die verschiedenen Krankheitsdomänen der PsA und erlauben somit eine adäquate Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie. Daher werden für die Bewertung der Morbidität neben Einzelscores, wie z. B. TJC68 und SJC66 zur Beurteilung der Gelenksymptomatik, auch kombinierte Scores herangezogen. Zu den gängigen Messinstrumenten für die Erhebung der Krankheitsaktivität gehören u. a. die MDA, der DAPSA, der PASDAS, die Kriterien für ein Therapieansprechen (ACR-Ansprechen), der DAS28 sowie der PsARC (32, 33).

Minimale Krankheitsaktivität PsA – Minimal disease activity (MDA)

Um die verschiedenen Krankheitsmanifestationen der PsA in einem gemeinsamen Endpunkt erfassen zu können, wurden von Coates et al. 2010 sieben Kriterien zur Bestimmung einer MDA entwickelt. Diese beinhalten die periphere Gelenkbeteiligung (Schwellung und Druckschmerz), die Hautsymptomatik und die patientenberichtete Beurteilung von Schmerzen, Krankheitsaktivität sowie körperlicher Funktionsfähigkeit. Zudem wird das Vorliegen entzündlicher Sehnenansätze (Enthesitis) bewertet. Eine MDA gilt als erreicht, wenn fünf der sieben Kriterien erfüllt sind (34). Dieses Messinstrument umfasst die wichtigsten Endpunkte für die PsA und ist daher gemäß G-BA geeignet das Therapieziel niedrige Krankheitsaktivität abzubilden (2).

Operationalisierung

Eine MDA gilt als erreicht, wenn fünf der folgenden sieben Kriterien gegeben sind (35):

- TJC68 ≤ 1
- SJC66 ≤ 1
- PASI ≤ 1 oder prozentualer Anteil der betroffenen Körperoberfläche BSA ≤ 3 %
- Schmerzbeurteilung durch den Patienten (gemessen mittels NRS, 0 – 10) ≤ 1,5
- PtGADA (gemessen mittels NRS, 0 – 10) ≤ 2
- HAQ-DI ≤ 0,5
- LEI ≤ 1

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einer MDA berichtet. Die MDA war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Die MDA-Kriterien sind für die Erhebung der Krankheitsaktivität bei PsA-Patienten im Allgemeinen ein anerkanntes Messinstrument (32). Die Kriterien sind geeignet das Therapieziel einer möglichst niedrigen Krankheitsaktivität abzubilden, da sie mehrere der aus Sicht von Patienten und Ärzten wichtigsten Krankheitsdomänen umfassen (23). Das Erreichen einer MDA entspricht einer direkt vom Patienten wahrnehmbaren Verbesserung der Krankheitsaktivität in Bezug auf verschiedene Domänen der Erkrankung. Die Patientenrelevanz einer MDA wird zudem dadurch unterstrichen, dass drei der Kriterien (Schmerzbeurteilung durch den Patienten, Krankheitsaktivität gemäß PtGADA, körperlicher Funktionsstatus gemäß HAQ-DI) vom Patienten selbst berichtet werden. In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde das Erreichen der MDA-Kriterien bereits vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation PsA anerkannt (36, 37). Die Patientenrelevanz der MDA im Anwendungsgebiet PsA wurde zudem vom G-BA im Beratungsgespräch vom 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) erneut bestätigt (2). Im Gegensatz zu anderen Messinstrumenten, bildet die MDA den aktuellen Grad der Krankheitsaktivität und nicht eine Veränderung gegenüber einem früheren Zeitpunkt ab, wodurch der Endpunkt besser geeignet ist den tatsächlichen absoluten Gesundheitszustand eines Patienten zu beurteilen.

Validität

Die MDA-Kriterien wurden in der Indikation PsA zunächst in zwei Infliximab-Studien und einer Beobachtungsstudie validiert. Diese zeigten, dass das Erreichen einer MDA mit einer signifikanten Reduktion der radiografischen Progression von Gelenkschäden einherging (38-40). Der prognostische Wert der MDA wurde durch eine weitere Studie in der Indikation PsA bestätigt, in der diejenigen Patienten, die eine anhaltende MDA erreichten, weniger radiologische Progression sowie eine stärkere Verbesserung der physischen Funktionsfähigkeit und der selbstberichteten Krankheitsaktivität zeigten (41). Im Anwendungsgebiet der PsA erachtet der G-BA die krankheitsspezifische MDA als geeignet (2).

Disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA)

Der DAPSA wurde 2010 von einem Score adaptiert, der für die Bestimmung der Krankheitsaktivität von Arthritis entwickelt und validiert wurde, dem disease activity index for reactive arthritis (DAREA) (40, 42). Der DAPSA enthält die gleichen Elemente wie der DAREA (15) mit folgenden Einzelkomponenten (43, 44):

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC68)
- Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC66)
- Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA)
- Schmerz
- CRP

Die einzelnen Komponenten werden ohne Gewichtung addiert (43).

Operationalisierung

Der Summenscore aus den fünf Einzelkomponenten des DAPSA wird wie folgt erhoben (35):

- DAPSA = SJC66 + TJC68 + Schmerz (gemessen mittels NRS mit einem Wertebereich von 0 bis 10) + PtGADA (gemessen mittels NRS mit einem Wertebereich von 0 bis 10) + CRP (in mg/dl)

Der DAPSA ist eine bei 0 beginnende und nach oben offene Skala, wobei höhere Werte eine schwerere Krankheitsaktivität widerspiegeln, so repräsentieren z.B. DAPSA-Werte > 28 eine hohe Krankheitsaktivität (40, 43, 44).

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einem DAPSA $\leq$ 15 für die Beurteilung der minimalen bzw. niedrigen Krankheitsaktivität dargestellt und der Anteil der Patienten mit einem DAPSA $\leq$ 3,3 für die Beurteilung der Remission.

Patientenrelevanz

Der DAPSA wurde zur Messung der Krankheitsaktivität bei PsA-Patienten entwickelt (42) und stellt gemäß den Empfehlungen einer internationalen Task Force aus Ärzten und Patienten ein bevorzugtes Messinstrument in der SpA dar (32). Er umfasst vier Kriterien zur Gelenksymptomatik, Schmerzen und der globalen Krankheitsaktivität, die vom Patienten selbst beurteilt werden, sowie einen Entzündungsparameter. Eine Verbesserung des DAPSA spiegelt somit eine direkt vom Patienten wahrnehmbare Linderung der Symptomatik und Verringerung der Krankheitsaktivität wider, woraus sich die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt. Es wurde zudem gezeigt, dass der DAPSA mit dem im Ultraschall sichtbaren Ausmaß von Gelenkentzündungen (Synovitis) korreliert (45).

Validität

Der DAPSA ist ein in der PsA validiertes und geeignetes Messinstrument (42, 44, 46). Es konnte gezeigt werden, dass sich der DAPSA eignet, um Änderungen in der Krankheitsaktivität abzubilden (47). Als optimaler Schwellenwert für eine niedrige bzw. minimale

Krankheitsaktivität wird in der Literatur ein Wert von ≤ 15 beschrieben (46), für die Remission wird in der Literatur ein Wert von ≤ 3,3 genannt (48). Im vorliegenden Dossier werden daher beide Schwellenwerte verwendet.

Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS)

Ein weiterer Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität in der PsA ist der PASDAS. Er wurde im Rahmen des GRACE-Projekts entwickelt, das 2013 publiziert wurde. Ziel des Projekts war es, neue zusammengesetzte Messinstrumente für die PsA zu entwickeln. Beim PASDAS wurde mittels multipler linearer Regression ein neues Messinstrument erschaffen, das sich insbesondere durch die Fähigkeit auszeichnet zwischen hoher und niedriger Krankheitsaktivität unterscheiden zu können (49).

Operationalisierung

Der PASDAS wird anhand der acht Einzelkomponenten TJC68, SJC66, PhysGADA (gemessen mittels VAS mit einem Wertebereich von 0 bis 100 mm), PtGADA (gemessen mittels VAS mit einem Wertebereich von 0 bis 100 mm), SF-36 PCS, tender dactylitis count (Wertebereich von 0 bis 60), LEI (Wertebereich von 0 bis 6), CRP (mg/l) mit folgender Formel berechnet (35, 50):

- $PASDAS = ([(0{,}18 \cdot \sqrt{PhysGADA}) + (0{,}159 \cdot \sqrt{PtGADA}) - (0{,}253 \cdot \sqrt{SF\text{-}36\text{–}PCS}) + (0{,}101 \cdot \ln(SJC66 + 1)] + [0{,}048 \cdot \ln(TJC68 + 1)] + [0{,}23 \cdot \ln(LEI + 1)] + [0{,}37 \cdot \ln(\text{tender dactylitis count} + 1)] + [0{,}102 \cdot \ln(CRP + 1)] + 2) \cdot 1{,}5$

Es können Werte zwischen 0 und 10 erreicht werden, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bedeuten (50).

Da sowohl der PtGADA als auch der PhysGADA mit einer NRS von 0 bis 10 erfasst wird, müssen diese für die Berechnung des PASDAS mit 10 multipliziert werden, um auf die vergleichbaren Werte der VAS zu kommen.

Im vorliegenden Dossier werden der Anteil der Patienten mit einem PASDAS < 3,2 für die Beurteilung der niedrigen Krankheitsaktivität (low disease activity, LDA) und der Anteil der Patienten mit einem PASDAS < 2,4 für die Beurteilung der Remission dargestellt.

Patientenrelevanz

Der PASDAS beinhaltet Komponenten zur Messung der Gelenkbeteiligung (Druckschmerz und Schwellung), der Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt und durch den Patienten, der Lebensqualität, der Messung von Daktylitis und Enthesitis sowie als Entzündungsmarker die Serumkonzentration des CRP (15). Damit werden verschiedene Aspekte der PsA erfasst, die von Patienten und Ärzten priorisierte Zielgrößen darstellen (23). Die mit dem PASDAS gemessene Verbesserung dieser Parameter ist somit prinzipiell von hoher Patientenrelevanz und entspricht einer direkt wahrnehmbaren Linderung von Symptomen, einer Verringerung der Krankheitsaktivität und Verbesserung der Lebensqualität.

Validität

Der PASDAS wurde spezifisch für die PsA entwickelt und validiert (46, 49). Schwellenwerte des PASDAS für eine niedrige und hohe Krankheitsaktivität wurden anhand der GRACE-Studie entwickelt und von den GRAPPA-Mitgliedern im Rahmen ihres jährlichen Treffens 2013 festgelegt. Der Schwellenwert für eine niedrige Krankheitsaktivität beträgt < 3,2 und kann auch als spezifisches Ziel für die Behandlung von PsA-Patienten verwendet werden, sowohl in der klinischen Praxis als auch in Studien (50). Später wurde gezeigt, dass ein PASDAS < 3,2 der minimalen Krankheitsaktivität gemäß MDA (5 von 7 Kriterien) entspricht (51). Für die Remission wird in der Literatur ein Wert von < 2,4 genannt (46). Im vorliegenden Dossier werden daher entsprechende Schwellenwerte verwendet.

Therapieansprechen – ACR20/50/70 (ergänzende Darstellung)

Die Kriterien für ein Therapieansprechen nach Definition des ACR wurden für den Einsatz in klinischen DMARD-Studien in der RA konzipiert und erstmals 1993 publiziert. Sie setzen sich aus dem Ergebnis einer körperlichen Untersuchung (schmerzhafte und geschwollene Gelenke, Krankheitsaktivität gemäß Arzturteil), patientenberichteten Outcomes (Schmerz und Funktionalität) und einem Labortest (CRP) zusammen (52). Erfasst wird die prozentuale Verbesserung der Erkrankung. Gebräuchlich sind dabei vor allem die drei unterschiedlichen Operationalisierungen ACR20, ACR50 und ACR70, die jeweils einer Verbesserung in fünf der sieben Einzelparameter von ≥ 20 %, ≥ 50 % und ≥ 70 % entsprechen (52, 53).

Operationalisierung

Ein ACR20/50/70-Ansprechen liegt vor, wenn die nachfolgenden Punkte erfüllt sind (35):

- ≥ 20 % (50 %, 70 %) Verbesserung im Vergleich zu Baseline in der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC68)
- ≥ 20 % (50 %, 70 %) Verbesserung im Vergleich zu Baseline in der Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC66)
- ≥ 20 % (50 %, 70 %) Verbesserung im Vergleich zu Baseline von mindestens drei der folgenden fünf Parameter:
  - Schmerzbeurteilung durch den Patienten (gemessen mittels NRS)
  - Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA, gemessen mittels NRS)
  - Gesamtbeurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGADA, gemessen mittels NRS)
  - Patientenberichteter körperlicher Funktionsstatus (gemessen anhand des HAQ-DI)
  - CRP (in mg/l)

Im vorliegenden Dossier werden für das Therapieansprechen die Anteile der Patienten mit einem jeweiligen ACR-Ansprechen ergänzend berichtet. Das ACR-Ansprechen war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Die ACR-Ansprechkriterien umfassen mehrere von Patienten und Ärzten priorisierte Zielgrößen, so z. B. die muskuloskelettale Krankheitsaktivität, Schmerz, patientenberichtete Beurteilung des eigenen Gesundheitsstatus, körperlicher Funktionsstatus und systemische Entzündung (23). Eine Verbesserung dieser Parameter, wie sie mit dem ACR-Ansprechen gemessen werden, ist somit prinzipiell von hoher Patientenrelevanz.

Das ACR-Ansprechen wird in den meisten klinischen Studien in der PsA als primärer oder sekundärer Endpunkt verwendet. Auch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) empfiehlt in seiner Leitlinie zur klinischen Untersuchung von Arzneimitteln in der PsA die Verwendung des ACR20-Kriteriums als primären Studienendpunkt. Als sekundäre Endpunkte sollen zusätzlich die ACR50- und ACR70-Kriterien herangezogen werden (26).

Da ACR-Kriterien eine relative Verbesserung zu Baseline abbilden, können sie im Gegensatz zu anderen Messinstrumenten, wie beispielsweise dem DAS28 oder den MDA-Kriterien, keine Aussage über die tatsächliche, absolute Krankheitsaktivität liefern (53, 54). Zudem weist etwa der ACR20 zumindest in der RA eine nur geringe Sensitivität für die durch den Patienten berichtete Verbesserung der Krankheitsaktivität auf, wobei vor allem eine 20%ige Verbesserung des TJC und SJC von Patienten, die sich subjektiv in ihrer Symptomatik verbessert sehen, oft nicht erreicht werden kann. Allerdings stellen die ACR-Kriterien in der RA ein sehr spezifisches Instrument zur Bewertung der Verbesserung der Krankheitsaktivität dar, wie sie durch den Patienten wahrgenommen wird (55). Aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankungen RA und PsA wird jedoch von einer weitgehenden Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die PsA ausgegangen.

Vor dem Hintergrund der unsicheren Patientenrelevanz der ACR-Kriterien für das Therapieansprechen werden diese im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Da das Ansprechen gemäß ACR20 zu Woche 12 jedoch der primäre Endpunkt der Studie SELECT-PsA 1 war, wird das Therapieansprechen gemäß ACR-Kriterien ergänzend dargestellt.

Validität

Die ACR-Kriterien wurden ursprünglich für den Einsatz in der RA entwickelt und validiert (52, 56, 57). Die Eignung für die PsA wurde anhand von zwei placebokontrollierten Studien ebenfalls gezeigt, es liegen zudem keine Hinweise vor, die gegen einen Einsatz bei PsA-Patienten sprechen würden (43, 54). Die ACR-Kriterien sind somit auch in der Indikation PsA als valider Endpunkt anzusehen.

Krankheitsaktivität – Disease activity score (DAS28) (ergänzende Darstellung)

Der DAS28 wurde 1995 entwickelt und ist ein zusammengesetzter Score zur Erfassung der Krankheitsaktivität. Es existieren zwei unterschiedliche Varianten, der DAS28-CRP und der DAS28-ESR, die neben der Gelenkbeteiligung (Druckschmerz und Schwellung) und der patientenberichteten Krankheitsaktivität entweder die Serumkonzentration des hsCRP

(DAS28-CRP) oder die ESR (DAS28-ESR) als Entzündungsparameter mit einbeziehen (58, 59).

Operationalisierung

Der in den dargestellten Studien verwendete DAS28-CRP wird anhand folgender Formel berechnet (35, 58, 59):

- $DAS28\text{-}CRP = 0{,}56 \cdot \sqrt{TJC28} + 0{,}28 \cdot \sqrt{SJC28} + 0{,}36 \cdot (\ln(CRP + 1)) + 0{,}014 \cdot PtGADA + 0{,}96$

Mittels der Formel wird aus Einzelwerten ein kontinuierlicher Wert in einem Bereich von 0 bis 9,4 berechnet (58); wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität abbilden (58).

Da der PtGADA mit einer NRS von 0 bis 10 erfasst wird, muss dieser für die Berechnung des DAS28 mit 10 multipliziert werden (35).

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten berichtet, die anhand des Schwellenwertes von ≤ 3,2 eine niedrige Krankheitsaktivität erreichen.

Patientenrelevanz

Der DAS28 ist ein in der PsA gebräuchliches Messinstrument für die Krankheitsaktivität, welches mehrere verschiedene Aspekte der PsA umfasst, die von Patienten und Ärzten priorisierte Therapieergebnisse darstellen. So wurde mittels Befragung und Konsens-Meetings eine Reihe von PsA-Kerndomänen definiert, von denen sich im DAS28 beispielsweise die muskuloskelettale Krankheitsaktivität und die systemische Entzündung wiederfinden (23). Eine Verbesserung dieser Parameter, wie sie mit dem DAS28 gemessen werden, ist somit prinzipiell von hoher Patientenrelevanz. Der DAS28 bildet das aktuelle Ausmaß der Krankheitssymptomatik ab und ist daher besser geeignet, um den tatsächlichen absoluten Gesundheitszustand eines Patienten zu beurteilen als andere Messinstrumente, die lediglich Aussagen über die Veränderung der Krankheitsaktivität machen (60).

Validität

Der DAS28 wurde für die Messung der Krankheitsaktivität bei RA-Patienten entwickelt und in entsprechenden Studien mehrfach validiert (59, 61, 62). In der RA ist ein Schwellenwert von 3,2 für den DAS28 validiert und wurde in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA anerkannt (61, 63-65). In der Indikation PsA konnte für den DAS28 und weitere Messinstrumente der Krankheitsaktivität eine gute Konstruktvalidität gezeigt werden (46). Zudem wurde die Eignung des DAS28, inklusive des Schwellenwertes von 3,2, in der Indikation PsA anhand von zwei placebokontrollierten Studien gezeigt (54). Der DAS28 ist somit auch in der Indikation PsA als valider Endpunkt anzusehen.

Krankheitsaktivität – Modified Psoriatic arthritis response criteria (PsARC) (ergänzende Darstellung)

Der PsARC-Index wurde 1996 entwickelt und 2005 modifiziert, um ein spezifisches Maß für das Therapieansprechen von PsA-Patienten zu erhalten (43, 66, 67). Er umfasst zwei Komponenten zur Gelenksymptomatik (Druckschmerz und Schwellung) sowie zwei Komponenten zur Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität (durch den Arzt und durch den Patienten) (43, 66).

Operationalisierung

Ein Ansprechen anhand des PsARC ist definiert durch das Erreichen von mindestens zwei der vier folgenden Kriterien, wobei mindestens eines davon die Gelenksymptomatik betreffen muss. Gleichzeitig darf in keinem Kriterium eine Verschlechterung auftreten (35, 50, 68):

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC68; Verbesserung um ≥ 30 %)
- Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC66; Verbesserung um ≥ 30 %)
- Verbesserung der Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhysGADA, gemessen mittels NRS mit Wertebereich von 0 bis 10)
- Verbesserung der Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PtGADA, gemessen mittels NRS mit Wertebereich von 0 bis 10)

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einem PsARC-Ansprechen berichtet. Der PsARC war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Eine deutliche Verbesserung der Gelenksymptomatik sowie der Krankheitsaktivität, wie sie mit dem PsARC gemessen wird, entspricht der generellen Einschätzung des G-BA, wonach Endpunkte immer dann patientenrelevant sind, wenn diese u. a. Schmerzen und/oder die Bewegungs- bzw. Funktionseinschränkungen des Patienten abbilden (2). Der PsARC ist das erste zusammengesetzte Messinstrument, das speziell für die Anwendung bei PsA-Patienten entwickelt wurde. Er wird in klinischen Studien zur PsA entweder als primärer oder als sekundärer Endpunkt verwendet (69). Das CHMP akzeptiert den PsARC in Zulassungsstudien als primären Endpunkt zur Messung des Therapieansprechens (26). Zudem empfiehlt die Leitlinie der British Society of Rheumatology und der British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) die Anwendung des PsARC (70). Neben klinischen Studien ist er auch in der Routineversorgung allgemein akzeptiert. Drei der vier Einzelskalen des PsARC sind durch Patienten selbst berichtet, sodass eine Verbesserung des PsARC eine direkt vom Patienten spürbare Linderung von Symptomen und Verringerung der Krankheitsaktivität abbildet. Die Ergebnisse des PsARC korrelieren zudem mit denen anderer Endpunkte zur Funktionalität und Lebensqualität (71-77). So wurde beispielsweise gezeigt, dass ein Ansprechen gemäß den PsARC-Kriterien mit einer Reduktion der Fatigue bei PsA-Patienten einhergeht (75). Auch eine stärkere Verbesserung des Funktionsstatus, gemessen mittels health assessment questionnaire (HAQ), wurde bei Patienten mit einem PsARC-Ansprechen festgestellt (76, 77).

Validität

In der Indikation PsA wurde die Eignung des PsARC anhand von zwei placebokontrollierten klinischen Studien mit den TNF-Inhibitoren Etanercept und Infliximab untersucht. Dabei konnten anhand des PsARC Patienten mit und ohne Ansprechen auf die Therapie zuverlässig identifiziert werden (43, 54). Der PsARC wurde in der Folge in mehreren klinischen Studien zu PsA eingesetzt, darunter Studien mit Leflunomid, Etanercept und Infliximab, und zeigte auch dort Unterschiede zwischen Patienten im Behandlungs- und im Placebo-Arm (78). Somit eignet sich der PsARC zur Erfassung des Therapieansprechens bei PsA-Patienten.

Gelenksymptomatik

Druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke – TJC/SJC

Die Krankheitsaktivität bezogen auf die Gelenke wird in klinischen Studien üblicherweise erhoben, indem die Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke bestimmt wird. Ein häufig verwendetes System ist der 1949 entwickelte ACR joint count, der 68 Gelenke auf Druckschmerz und 66 Gelenke auf Schwellungen untersucht (26, 60).

Operationalisierung

Zur Auswertung des TJC basierend auf 68 Gelenken werden die Fingergrund-, Fingermittel-, Fingerend-, Zehengrund-, Zehenend-, Schulter- und Schultereck-, Ellbogen-, Hand-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenke sowie Kiefer- und Sternoklavikulargelenke und der Tarsus betrachtet. Dieselben Gelenke mit Ausnahme der Hüftgelenke wurden zur Bestimmung des SJC basierend auf 66 Gelenken untersucht. Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung werden wie folgt dichotom erfasst (35):

- 0: Kein Druckschmerz beziehungsweise keine Schwellung
- 1: Vorhandensein von Druckschmerz beziehungsweise Schwellung

Durch Aufsummierung der Ergebnisse der einzelnen Gelenke können anhand des TJC68 und SJC66 Werte von 0 bis 68 bzw. 0 bis 66 erreicht werden, wobei höhere Werte einer höheren Anzahl an betroffener Gelenke entsprechen (35).

Im vorliegenden Dossier werden in Anlehnung an die Kriterien der minimalen Krankheitsaktivität MDA die Anteile der Patienten herangezogen, die einen TJC68 bzw. SJC66 von ≤ 1 erreichen, was einer nahezu vollständigen Symptomfreiheit der Gelenke entspricht.

Patientenrelevanz

Zu den klinischen Manifestationen der PsA gehört die Entzündung der Gelenke, die mit Symptomen wie Schwellung und Schmerz einhergeht (43, 79). Diese Symptome werden vom Patienten direkt wahrgenommen und stellen für ihn eine maßgebliche Beeinträchtigung dar. Dies entspricht auch der generellen Einschätzung des G-BA, wonach Endpunkte immer dann patientenrelevant sind, wenn diese u. a. Schmerzen und/oder die Bewegungs- bzw. Funktionseinschränkungen des Patienten abbilden (2). Daher ist der ACR joint count als

patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Die Krankheitsaktivität bezogen auf die peripheren Gelenke gehört zudem zu den Kerndomänen der PsA, die von Ärzten und Patienten als wichtigste Outcomes bewertet werden (23). Dementsprechend wird in der CHMP-Guideline für klinische Studien in der PsA die Verwendung des ACR joint counts zur Erfassung von Gelenkentzündungen empfohlen (26). Auch in früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde der ACR joint count vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert (36, 37).

Validität

Der ACR joint count mit 66/68 untersuchten Gelenken wurde ursprünglich für die Indikation RA entwickelt und validiert (80, 81). Die Untersuchung der Gelenke auf Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit gilt auch für die PsA als zuverlässiges Messinstrument für die Erhebung der Krankheitsaktivität bezogen auf die Gelenke (26, 40). Der ACR joint count ist somit auch in der Indikation PsA als valider Endpunkt anzusehen.

Enthesitis

Enthesitis – Leeds enthesitis index (LEI)

Der LEI wurde 2008 speziell für PsA-Patienten entwickelt, um das Ausmaß der Enthesitis zu bestimmen (82). Definiert wird die Enthesitis als Entzündung am Übergang von den Sehnen auf den Knochen (83). An sechs gelenknahen Sehnenansatzpunkten (jeweils links und rechts am lateralen Epikondylus, am medialen Femurkondylus sowie an der Achillessehne) wird die Druckempfindlichkeit überprüft und anschließend der Druckschmerz an jeder der sechs Stellen bewertet. Der Patient macht dabei selbst Angaben zur Druckempfindlichkeit (43, 82).

Operationalisierung

Die sechs Sehnenansatzpunkte werden einzeln auf ihre Druckempfindlichkeit untersucht, die Werte dichotom erfasst (0 = Druckschmerz nicht vorhanden; 1 = Druckschmerz vorhanden) und aufsummiert. Insgesamt können mit dem Score somit Werte von 0 bis 6 erreicht werden; je höher der Score desto höher ist der Schweregrad der Enthesitis. Liegt ein LEI von 0 vor, entspricht dies einem Nichtvorliegen einer Enthesitis bzw. dem vollständigen Abklingen einer Enthesitis (35, 43, 82).

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten berichtet, bei denen zu Baseline eine Enthesitis vorliegt (LEI > 0) und die später einen LEI von 0 erreichen (entspricht dem vollständigen Abklingen der Enthesitis). Der LEI war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Die Enthesitis ist ein charakteristisches Merkmal der PsA und tritt bei ca. 30 bis 50 % der Patienten auf (84-88). An den betroffenen Stellen am Übergang von den Sehnen auf den Knochen kommt es dabei zu Entzündungsreaktionen und Schmerzen (23). Die Enthesitis trägt signifikant zur Krankheitslast der PsA-Patienten bei. So haben PsA-Patienten mit Enthesitis im Mittel eine höhere Gelenkbeteiligung, stärkere Einschränkungen in der Funktionsfähigkeit, eine

geringere Wahrscheinlichkeit das Therapieziel MDA zu erreichen, mehr Schmerzen und Fatigue, sowie eine stärkere Beeinflussung der Arbeitsfähigkeit als PsA-Patienten ohne Befall der Enthesen (87, 89). Die Erhebung der Enthesitis ist Bestandteil der EULAR-Empfehlungen zum Therapiemanagement der PsA (13). Auch aus der Sicht von Ärzten und Patienten ist die Enthesitis eine Manifestation der Erkrankung, welche in Studien untersucht werden sollte (23). In einer Vergleichsstudie verschiedener Messinstrumente für die Enthesitis bei PsA-Patienten, die eine krankheitsmodifizierende Therapie begannen, korrelierten die erhobenen klinischen Parameter der Krankheitsaktivität am konsistentesten mit dem LEI (82, 90). Eine Verbessserung des LEI bildet eine vom Patienten direkt spürbare Linderung der durch die Enthesitis verursachten Symptomatik ab und ist daher von hoher Patientenrelevanz. In der G-BA-Beratung am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) bewertete der G-BA den LEI als geeignet zur Erfassung des patientenrelevanten Endpunktes Enthesitis (2).

Validität

Für die klinische Beurteilung des Ausmaßes der Enthesitis bei PsA-Patienten ist der LEI ein verlässliches und sensitives Messinstrument (40, 43, 82). Die Responseschwelle von 0 (= vollständiges Abklingen der Enthesitis) wurde bereits in einem vorherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zur PsA verwendet und vom G-BA akzeptiert (36). Auch im Beratungsgespräch am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) empfahl der G-BA die Verwendung einer Responseschwelle von 0 als Responsekriterium (2).

Enthesitis – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index (ergänzende Darstellung)

Ein weiterer Index, der die Ausprägung der Enthesitis beschreibt, ist der SPARCC enthesitis index, der 2009 entwickelt wurde (91). Der SPARCC enthesitis index dient zur Bestimmung der Enthesitis bei Patienten mit SpA und ist nicht auf die PsA oder AS limitiert (43). Er weist Ähnlichkeiten zum LEI auf: Beide Scores untersuchen identische anatomische Strukturen (gelenknahe Sehnenansatzpunkte) auf Schmerzhaftigkeit; der LEI untersucht dabei insgesamt sechs Enthesen (jeweils links und rechts am lateralen Epikondylus, am medialen Femurkondylus sowie an der Achillessehne), der SPARCC enthesitis index dieselben sechs und noch zehn weitere Enthesen, folglich insgesamt 16 Enthesen. Der Patient macht dabei selbst Angaben zur Druckempfindlichkeit (43, 82, 91).

Operationalisierung

Bei der Erfassung des SPARCC enthesitis index werden festgelegte Untersuchungspunkte (gelenknahe Sehnenansatzpunkte) auf Druckschmerz untersucht und entsprechend dichotom erfasst (0 = Druckschmerz nicht vorhanden; 1 = Druckschmerz vorhanden). Bei acht festgelegten Lokationen ergibt sich bei beidseitiger Erfassung ein Wert zwischen 0 und 16; je höher der Score desto höher ist der Schweregrad der Enthesitis. Liegt ein Wert von 0 vor, so entspricht dies einem Nichtvorliegen einer Enthesitis bzw. dem Abklingen einer Enthesitis (35).

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten berichtet, bei denen zu Baseline eine Enthesitis vorliegt (SPARCC enthesitis index > 0) und die später einen SPARCC enthesitis index von 0 erreichen (entspricht dem vollständigen Abklingen der Enthesitis). Der SPARCC enthesitis index war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Die Enthesitis verursacht am Übergang von den Sehnen auf den Knochen Entzündungsreaktionen und Schmerzen (23). Die Erhebung der Enthesitis ist Bestandteil der EULAR-Empfehlungen zum Therapiemanagement der PsA (13). Aus Sicht von Ärzten und Patienten ist die Enthesitis eine wichtige Entität der PsA, die in Studien untersucht werden sollte (23). Eine Verbessserung des SPARCC enthesitis index bildet eine vom Patienten direkt spürbare Linderung der durch die Enthesitis verursachten Symptomatik ab und ist daher von hoher Patientenrelevanz. Auch der G-BA sieht die Enthesitis als patientenrelevanten Endpunkt an (2, 31). Zudem wurden erhebliche Korrelationen des SPARCC enthesitis index mit der Krankheitsaktivität (BASDAI), der körperlichen Funktionsfähigkeit (BASFI) und der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten berichtet (91, 92).

Validität

Der SPARCC enthesitis index ist ein Messinstrument mit einer guten Realibilität, welcher in der Indikation AS validiert wurde (91, 92). In einer Untersuchung verschiedener Enthesitis-Messinstrumente zeigte der SPARCC enthesitis index bei Patienten mit PsA eine gute Reproduzierbarkeit (69, 92). Der SPARCC enthesitis index ist somit auch in der Indikation PsA als valider Endpunkt anzusehen. Auch bei der Entscheidung der Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) über die Kerndomänen der PsA wurde der SPARCC enthesitis index neben dem LEI als am besten für die Messung der Enthesitis geeignet bewertet (69). Aufgrund der Ähnlichkeit zum LEI wird davon ausgegangen, dass auch für den SPARCC enthesitis index eine Responseschwelle von 0 (= vollständiges Abklingen der Enthesitis) als Responsekriterium herangezogen werden kann. Diese Responseschwelle wurde für den LEI in früheren Nutzenbewertungsverfahren bereits vom G-BA akzeptiert und wird weiterhin empfohlen (2, 36).

Enthesitis – Total enthesitis count (ergänzende Darstellung)

Neben dem LEI und dem SPARCC enthesitis index ist der total enthesitis count ein weiterer Index, der die Ausprägung der Enthesitis beschreibt. Mittels dieses Messinstruments wird die Druckempfindlichkeit an 18 Gelenkstellen ermittelt. Der Patient macht dabei selbst Angaben zur Druckempfindlichkeit.

Operationalisierung

Der Gesamtwert des total enthesitis count ergibt sich aus der Summe aller 18 betrachteter Gelenkstellen. Diese werden wie auch bei den anderen Enthesitis-Skalen jeweils dichotom erfasst und aufsummiert. Damit ergibt sich ein Wert des total enthesitis count zwischen 0 und 18, wobei höhere Werte einem höheren Grad der Enthesitis entsprechen (35).

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten berichtet, bei denen zu Baseline eine Enthesitis vorliegt (total enthesitis count > 0) und die später einen total enthesitis count von 0 erreichen (entspricht dem vollständigen Abklingen der Enthesitis). Der total enthesitis count war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Die Enthesitis verursacht am Übergang von den Sehnen auf den Knochen Entzündungsreaktionen und Schmerzen (23). Die Erhebung der Enthesitis ist Bestandteil der EULAR-Empfehlungen zum Therapiemanagement der PsA (13). Aus Sicht von Ärzten und Patienten ist die Enthesitis ein wichtiger Endpunkt, welcher in Studien untersucht werden sollte (23). Eine Verbessserung des total enthesitis count bildet eine vom Patienten direkt spürbare Linderung der durch die Enthesitis verursachten Symptomatik ab und ist daher von hoher Patientenrelevanz. Auch der G-BA sieht die Enthesitis als patientenrelevanten Endpunkt an (2, 31).

Validität

Da sich der total enthesitis count nur in der Anzahl der betrachteten Gelenkansatzstellen von den validierten Endpunkten LEI und SPARCC unterscheidet, kann davon ausgegangen werden, dass sich auch dieses Messinstrument für die Erfassung der Enthesitis bei PsA-Patienten eignet. Auch eine Responseschwelle von 0 (= vollständiges Abklingen der Enthesitis) kann daher als Responsekriterium herangezogen werden. Diese Responseschwelle wurde für den LEI in früheren Nutzenbewertungsverfahren bereits vom G-BA akzeptiert und wird weiterhin empfohlen (2, 36).

Daktylitis

Daktylitis – Leeds dactylitis index (LDI)

Der LDI wurde 2005 entwickelt, um die Daktylitis quantitativ zu erfassen (40). Man versteht hierunter eine diffuse Schwellung der Finger und Zehen (7). Für die quantitative Erfassung der Daktylitis werden sowohl die Schwellungen von Fingern/Zehen als auch ihre Druckempfindlichkeit ermittelt. Die Erfassung der Druckempfindlichkeit wurde nachträglich verändert und ein binärer Score anstelle eines Scores von 0 bis 3 eingeführt; der entsprechend modifizierte Fragebogen wird auch als LDI-basic bezeichnet (40).

Operationalisierung

Eine Daktylitis liegt vor, sobald mindestens ein Finger oder Zeh betroffen ist; das heißt der Finger oder Zeh ist druckschmerzhaft und weist eine Zunahme im Umfang von mindestens 10 % gegenüber dem nicht betroffenen Finger oder Zeh auf der gegenüberliegenden Körperseite auf. Für die Ermittlung des LDI wird für jeden der 20 Finger/Zehen mit folgender Formel ein Wert berechnet und anschließend aufsummiert (35):

- Score des Fingers/Zeh = $(A/B\text{-}1)\cdot 100\cdot C$

Hierbei entspricht A dem Umfang des betroffenen Fingers oder Zehs und B dem Umfang des Fingers/Zehs auf der gegenüberliegenden, nicht betroffenen Seite. Der Parameter C ist der binäre Wert für die Druckempfindlichkeit der Schwellung (0 = Druckschmerz nicht vorhanden; 1 = Druckschmerz vorhanden). Nicht betroffene Gelenke oder Werte ≤ 1,1 für den jeweiligen Finger/Zeh werden auf 0 gesetzt. Der LDI entspricht der Summe der insgesamt 20 Werte. Ein LDI von 0 entspricht der Rückbildung der Daktylitis; je höher der Score desto höher ist der Schweregrad der Daktylitis (35, 43, 93).

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten berichtet, bei denen zu Baseline eine Daktylitis vorliegt (LDI > 0) und die später einen LDI von 0 erreichen (entspricht dem vollständigen Abklingen der Daktylitis). Der LDI war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Die Daktylitis ist ein häufiges Symptom bei PsA-Patienten und tritt bei etwa 30 bis 50 % der Patienten auf (3, 84, 85). Sie kann entweder als akut mit schmerzhaften entzündlichen Veränderungen oder als chronisch mit Schwellungen ohne akute entzündliche Veränderungen eingestuft werden. Sie kann zudem destruktiv sein und sollte umgehend behandelt werden (7). Die Erhebung der Daktylitis ist Bestandteil der EULAR-Empfehlungen zum Therapiemanagement der PsA (13). Aus Sicht von Ärzten und Patienten ist das Abklingen einer Daktylitis ein wichtiges Behandlungsziel, das in Studien untersucht werden sollte (23). Eine Verbessserung des LDI bildet eine vom Patienten direkt spürbare Linderung der durch die Daktylitis verursachten Symptomatik ab und ist daher von hoher Patientenrelevanz. In der G-BA-Beratung am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) bewertete der G-BA den LDI als geeignet zur Erfassung des patientenrelevanten Endpunktes Daktylitis (2).

Validität

Der LDI zeigt eine gute Realibilität und Sensitivität (92, 93). Die Responseschwelle von 0 (= vollständiges Abklingen der Daktylitis) wurde bereits in einem vorherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zur PsA verwendet und vom G-BA akzeptiert (36). Auch im Beratungsgespräch am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) bestätigte der G-BA, dass es sich bei der minimal important difference (MID) von 0 um ein sinnvolles Responsekriterium handelt (2).

Hautsymptomatik

Psoriasis area and severity index (PASI75/90/100)

Mit Hilfe des 1978 entwickelten PASI kann die Ausbreitung und Ausprägung der Psoriasis anhand der vier Kriterien Anteil der befallenen Körperfläche, Erythem (Rötung), Induration (Verdickung) und Desquamation (Schuppung) für Kopf, Rumpf sowie untere und obere Extremitäten beurteilt und in einem gemeinsamen Score zusammengefasst werden (43, 94). Die Veränderung des PASI im zeitlichen Verlauf wird außerdem als Maß für das erfolgreiche Ansprechen auf eine Behandlung herangezogen (95).

Operationalisierung

Der Schweregrad der Psoriasis wird anhand des PASI auf einer fünfstufigen Skala mit den Kategorien 0 = „keine Symptome“, 1 = „leichte Symptome“, 2 = „moderate Symptome“, 3 = „schwere Symptome“, 4 = „sehr schwere Symptome“ erhoben. Der Prozentsatz der befallenen Körperoberfläche wird in eine siebenstufige Skala mit den Kategorien 0 = 0 %, 1 = < 10 %, 2 = 10 % – 29 %, 3 = 30 % – 49 %, 4 = 50 % – 69 %, 5 = 70 % – 89 %, 6 = 90 % – 100 % übertragen. Der prozentuale Anteil der jeweiligen Körperregion an der gesamten Körperoberfläche wird durch einen Gewichtungsfaktor berücksichtigt (Kopf: 0,1; Arme: 0,2; Rumpf: 0,3; Beine: 0,4). Für die Berechnung des absoluten PASI wird folgende Formel verwendet (35):

- $PASI = 0{,}1\cdot(Eh + Ih + Dh)\cdot Ah + 0{,}2\cdot(Eu + Iu + Du)\cdot Au + 0{,}3\cdot(Et + It + Dt)\cdot At + 0{,}4\cdot(El + Il + Dl)\cdot Al$

E: Erythem, I: Induration, D: Desquamation, A: Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche, h: Kopf, u: Arme, t: Rumpf, l: Beine.

Der PASI kann Werte von 0 bis 72 annehmen, wobei höhere Werte einen schwerwiegenderen Hautbefall beschreiben. Eine mindestens 75%ige bzw. 90%ige Reduktion des PASI im Vergleich zum Ausgangswert wird als PASI75- bzw. PASI90-Ansprechen bezeichnet. Ein PASI100 entspricht einer vollkommenen Erscheinungsfreiheit der Haut (vollständige Freiheit von Hautläsionen) (35). Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einem PASI75/90/100-Ansprechen beschrieben. Der PASI war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Die Psoriasis ist eine weitere Komponente der PsA, die zur Krankheitslast beitragen kann, daher sollten neben den muskuloskelettalen Symptomen auch die Hautmanifestationen beurteilt und beobachtet werden (68). Die Psoriasis kann Schmerzen verursachen und zu funktionellen Einschränkungen führen. Zudem leiden Patienten aufgrund der Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild häufig unter einem geringen Selbstwertgefühl sowie unter Einschränkungen ihrer sozialen Aktivitäten (22, 96). Die in den Empfehlungen von EULAR und GRAPPA formulierten Therapieziele schließen ausdrücklich die Reduktion der psoriatischen Hautmanifestationen mit ein (13, 14). Dies deckt sich mit den durch Befragung von Ärzten und Patienten definierten wichtigsten Zielgrößen in der PsA, die ebenfalls die Krankheitsaktivität bezogen auf die Haut mit einschließen (23). Auch die Leitlinie des CHMP empfiehlt für klinische Studien die Untersuchung von Therapieeffekten auf Hautläsionen mittels valider Messinstrumente (26). Die durch den PASI erfasste Hautsymptomatik stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Der PASI gehört zu den am häufigsten verwendeten Parametern in klinischen Studien mit Psoriasis-Patienten. Da eine vollständige Freiheit von Hautsymptomen selten erreicht wird, benennt die deutsche S3-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis als Therapieziel eine Reduktion des PASI um 75 % (PASI75). Zudem wurde gezeigt, dass sich eine Verbesserung im PASI häufig in einer Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt (97-99). In früheren

Nutzenbewertungsverfahren, sowohl in der Indikation Psoriasis als auch in der PsA, wurde der PASI vom G-BA bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (36, 100-102). Auch im Beratungsgespräch am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) bestätigte der G-BA die Patientenrelevanz des PASI, sowie der Responseschwellen PASI75, PASI90 und PASI100, in der Indikation PsA (2).

Validität

Der PASI wurde im Rahmen einer klinischen Studie für die Beurteilung der Psoriasis entwickelt (94). Er gehört zu den am häufigsten verwendeten Messinstrumenten zur Beurteilung der Psoriasis in klinischen Studien und ist umfassend untersucht und validiert worden (40, 103).

Self-assessment of psoriasis symptoms (SAPS)

Der SAPS ist ein weiteres Messinstrumet zur Beurteilung der Psoriasis und ermöglicht, als patientenberichteter Fragebogen, die Schwere spezifischer Psoriasis-Symptome aus Sicht des Patienten zu erfassen und in Form eines einzigen Scores abzubilden. Entwickelt wurden 2017 zwei verschiedene Versionen des SAPS – eine für die Anwendung in klinischen Studien (SAPS-CT) und eine für die Anwendung in der klinischen Praxis (SAPS-RW). Beim SAPS-CT soll der Patient seine Bewertung auf die stärkste Ausprägung innerhalb der letzten 24 Stunden beziehen, der SAPS-RW dagegen bezieht sich auf die durchschnittliche Schwere der Symptome innerhalb der letzten sieben Tage. Die zunächst entwickelten 11-Item-Scores wurden in einer Beobachtungsstudie verwendet und aufgrund der Ergebnisse dieser Studie im Folgenden auf neun Items (SAPS-CT) bzw. sechs Items (SAPS-RW) gekürzt (104).

Operationalisierung

Der SAPS setzt sich aus insgesamt elf Einzelkomponenten zu den von der Psoriasis betroffenen Hautstellen zusammen und umfasst die Bereiche Schmerz, Juckreiz, Rötung, Schuppung, Abblättern der Haut, Blutung, Brennen, Stechen, Druckschmerzhaftigkeit, Schmerzen auf Grund von Einreißen der Haut und Gelenkschmerzen. Die Komponenten werden jeweils auf einer Skala von 0 bis 10 vom Patienten selbst eingeschätzt und beziehen sich auf die letzten 24 Stunden. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der Werte und hat eine Spannweite von 0 bis 110, wobei höhere Werte für eine schwerere Hautsymptomatik stehen (35).

Im vorliegenden Dossier werden für den SAPS Analysen der mittleren Veränderung im Vergleich zu Baseline vorgelegt. Der SAPS war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Die Symptome der Psoriasis können eine erhebliche physische und psychische Belastung für den Patienten darstellen (22, 96). Da der SAPS die individuelle Belastung des einzelnen Patienten durch die Psoriasis-Symptomatik erfasst, handelt es sich um einen direkt patientenrelevanten Endpunkt, der die subjektive Wahrnehmung des Patienten wiedergibt. Eine Verbesserung des SAPS bildet somit eine vom Patienten direkt spürbare Linderung der Hautsymptomatik ab. Die Reduktion psoriatischer Hautmanifestationen gehört zu den PsA-

spezifischen Therapiezielen gemäß EULAR und GRAPPA (13, 14) und zu der Reihe von Behandlungszielen, die von Ärzten und Patienten als am wichtigsten eingeschätzt werden (23). Zudem wurde eine Korrelation des SAPS mit dem patientenberichteten Fragebogen dermatology life quality index (DLQI), welcher die Hautsymptomatik sowie die resultierende Belastung des Patienten erfasst, gezeigt (104). In klinischen Studien sollten auch gemäß der CHMP-Leitlinie für die PsA Behandlungseffekte in Bezug auf die Hautsymptomatik untersucht werden (26).

Validität

Der SAPS wurde als Fragebogen für Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis entwickelt und ist in dieser Indikation validiert (104, 105). PsA-Patienten weisen in der Regel zu Beginn ihrer Erkrankung psoriatische Hautsymptome auf, bevor nach durchschnittlich zehn Jahren eine PsA diagnostiziert wird (3). Beide Erkrankungen sind zudem pathogenetisch eng miteinander verbunden (106); eine Übertragbarkeit der Validität von der Psoriasis auf die PsA ist daher sehr plausibel.Axiale Beteiligung

Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI)

Der BASDAI wurde 1994 als ein Messinstrument zur Bestimmung der Krankheitsaktivität entwickelt, dessen Schwerpunkt auf der axialen Domäne der PsA liegt. Der Score besteht aus sechs Items zur qualitativen und quantitativen Messung der Fatigue, Rückenschmerzen, peripheren Arthritis, Enthesitis und Morgensteifigkeit (Dauer und Intensität) anhand der Einschätzung der Patienten selbst (107).

Operationalisierung

Der BASDAI setzt sich aus sechs Items zusammen, die jeweils mit einer NRS von 0 bis 10 erfasst werden und folgende Bereiche beinhalten:

- Item 1: Ausprägung der Fatigue/Müdigkeit
- Item 2: Ausprägung der krankheitsbedingten Nacken-, Rücken- oder Hüftschmerzen
- Item 3: Ausprägung der Gelenkschmerzen/-schwellung in anderen Gelenken als den unter Item 2 (periphere Arthritis)
- Item 4: Ausprägung des Druckschmerzes in betroffenen Körperregionen (Enthesitis)
- Item 5: Intensität der Morgensteifigkeit
- Item 6: Dauer der Morgensteifigkeit

Der Gesamtscore für den BASDAI wird anhand der sechs Einzelitems mit folgender Formel berechnet:

- BASDAI = 0,2·(Item 1 + Item 2 + Item 3 + Item 4 + 0,5·Item 5 + 0,5·Item 6)

Der Gesamtscore hat eine Spannweite von 0 bis 10, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitsaktivität stehen (35, 107). Zur Abgrenzung von hoher und niedriger Krankheitsaktivität wurde in der AS ein Wert von 4 festgelegt (18). Im vorliegenden Dossier

wird der Anteil der Patienten mit einem BASDAI50-Ansprechen dargestellt, was einer Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 % gegenüber dem Baselinewert entspricht. Der BASDAI war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Bei der PsA handelt es sich um eine sehr heterogene Erkrankung, die sich von Patient zu Patient stark unterscheiden kann und deren klinische Manifestationen auch das Achsenskelett betreffen können. Dabei weisen bis zu 50 % der PsA-Patienten entzündliche Prozesse in der Wirbelsäule auf, die zu Rückenschmerz, Steifheit der Wirbelsäule und in bildgebenden Verfahren sichtbaren Veränderungen wie Sakroiliitis bis hin zur Bildung von Syndesmophyten führen können (108, 109). Die Messung der axialen Krankheitsaktivität und ihrer Verbesserung während der Therapie ist daher von hoher Relevanz für Patienten mit PsA. Der BASDAI ist ein patientenberichteter Fragebogen, alle sechs Items werden vom Patienten selbst bewertet. Die vom BASDAI erfassten Outcomes Schmerzen und Fatigue gehören zudem zu der Reihe von Kerndomänen der PsA, die von Patienten und Ärzten priorisiert werden (23). Auch das CHMP empfiehlt in seiner Leitlinie die Verwendung des BASDAI als eine einfache zusammengesetzte Skala zur Erhebung der axialen Krankheitsaktivität (26). In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde der BASDAI dementsprechend bereits als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA anerkannt (36, 37).

Validität

Der BASDAI wurde ursprünglich für den Einsatz in der AS entwickelt, umfassend validiert (107, 110-114) und ist in dieser Indikation ein häufig eingesetztes Instrument, das auch von der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) empfohlen wird (115, 116). Bei Patienten mit AS und PsA-Patienten mit axialer Beteiligung existieren starke Überschneidungen im klinischen Erscheinungsbild, und eine klare Zurordnung ist in der klinischen Praxis oft schwierig (109, 117, 118). Die Eignung des BASDAI für die PsA wurde in mehreren Studien untersucht. Taylor et al. zeigten zunächst eine gute Korrelation des BASDAI mit der patientenberichteten Krankheitsaktivität, unabhängig von der Manifestationsform der PsA (axial oder peripher) (119). Fernandez-Sueiro et al. fanden signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit axialer und peripherer PsA bezogen auf den BASDAI, wobei die Patienten mit axialer PsA ähnliche Werte aufwiesen wie AS-Patienten. Daraus wurde geschlussfolgert, dass der BASDAI auch für die Messung der Krankheitsaktivität bei axialer PsA verwendet werden kann (120). Auch in einer weiteren Studie von Fernandez-Sueiro et al. wiesen Patienten mit axialer PsA ähnliche BASDAI-Werte auf wie AS-Patienten. Zudem wurde die Konstruktvalidität des BASDAI in der PsA gezeigt, sowie eine gute Korrelation mit der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und den Arzt (121). Eder et al. zeigten dass der BASDAI eine gute Unterscheidungsfähigkeit besitzt und zur Messung der Krankheitsaktivität geeignet ist (122). Eine valide Bewertung der einzelnen Items kann sowohl anhand einer VAS als auch mithilfe einer NRS erfolgen (123). Eine Verbesserung des BASDAI um mindestens 50 % im Vergleich zum Baselinewert wird von der EMA als geeignet angesehen, um die klinische Wirksamkeit einer Therapie bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) zu bewerten (25).

Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) (ergänzende Darstellung)

Der ASDAS wurde 2008 zur Messung der Krankheitsaktivität mittels eines zusammengesetzten Scores entwickelt, der sowohl vom Patienten berichtete Items als auch objektive Messungen umfasst. Ursprünglich wurden von der ASAS vier verschiedene Versionen des ASDAS entwickelt, unter denen später auf Basis der einfachsten Umsetzbarkeit eine bevorzugte Variante ausgewählt wurde. Der Score ist ein aus fünf Items zusammengesetzter Endpunkt, der einen gemeinsamen Messwert für die Krankheitsaktivität ergibt (116). Der Endpunkt umfasst neben einem Laborparameter patientenberichtete Einschätzungen zur Krankheitsaktivität, zu Rückenschmerzen, Schwellungen/Schwellungen der peripheren Gelenke und Morgensteifigkeit (116, 124, 125).

Operationalisierung

Der ASDAS setzt sich aus den BASDAI-Items 2 (Rückenschmerz), 3 (Schwellungen/ Schmerzen in peripheren Gelenke) und 6 (Morgensteifigkeit), dem PtGADA und dem hsCRP zusammen und wird mit folgender Formel errechnet (35):

- ASDAS = 0,121·BASDAI-Item 2 + 0,110·PtGADA + 0,073·BASDAI-Item 3 + 0,058·BASDAI-Item 6 + 0,579·ln(hsCRP + 1)

Der ASDAS ist eine bei 0 beginnende und nach oben offene Skala. Dabei stehen höhere Werte für eine höhere Krankheitsaktivität (116). Er lässt sich wie folgt kategorisieren (35, 126, 127):

- ASDAS < 1,3: Inaktive Erkrankung
- 1,3 ≤ ASDAS < 2,1: Niedrige Krankheitsaktivität
- 2,1 ≤ ASDAS ≤ 3,5: Hohe Krankheitsaktivität
- ASDAS > 3,5: Sehr hohe Krankheitsaktivität

Die Schwellenwerte für eine klinisch relevante Verbesserung bzw. eine bedeutende Verbesserung der Krankheitsaktivität sind definiert als Reduktion des ASDAS um ≥ 1,1 Punkte bzw. ≥ 2,0 Punkte (35, 126). Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten berichtet, die eine Verbesserung gegenüber Baseline von ≥ 1,1 erreichen sowie der Anteil der Patienten, die eine inaktive Erkrankung anhand des ASDAS von < 1,3 erreichen. Der ASDAS war in diesen Operationalisierungen präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Der ASDAS wurde zur Messung der Krankheitsaktivität bei AS-Patienten entwickelt (124) und stellt gemäß den Empfehlungen einer internationalen Task Force aus Ärzten und Patienten ein bevorzugtes Messinstrument in der SpA dar (32). Der ASDAS ist ein schnell und einfach anzuwendendes Messinstrument und wird häufig in klinischen Studien in der Indikation axSpA, aber auch in der PsA, eingesetzt (116, 122). Mit dem ASDAS wird versucht, verschiedene Aspekte der Krankheitsaktivität so widerzuspiegeln, dass eine gute Korrelation mit der Wahrnehmung der Krankheitsaktivität durch Ärzte und Patienten besteht (121). Bei vier von

fünf der Faktoren, die in den Gesamtscore eingehen, handelt es sich um patientenberichtete Parameter (128). Die mit dem ASDAS gemessene Verbesserung dieser Parameter entspricht einer direkt durch den Patienten wahrnehmbaren Linderung von Symptomen sowie einer Verringerung der Krankheitsaktivität und ist somit von hoher Patientenrelevanz. In einer Studie zur multidisziplinären Behandlung von Psoriasis-Patienten mit muskuloskelettalen Symptomen wurde zudem eine starke Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität gemäß ASDAS und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt (129).

Validität

Der ASDAS ist ein in der Indikation AS umfassend validiertes Messinstrument, welches sowohl dafür eingesetzt werden kann, zwischen Patienten mit niedriger und hoher Krankheitsaktivität zu unterscheiden als auch um in klinischen Studien Veränderungen gegenüber Baseline und zwischen verschiedenen Behandlungsarmen zu erfassen (116, 124, 125, 130-132). Er wurde auch in der PsA zur Bestimmung der axialen Krankheitsaktivität übernommen, wobei sich zeigte, dass der ASDAS bei Patienten mit axialer PsA ebenso gut oder besser als die bestehenden Messungen funktioniert (90). Es wurde gezeigt, dass der ASDAS eine gute Unterscheidungsfähigkeit besitzt und zur Messung der Krankheitsaktivität geeignet ist (122, 133). Später wurde der ASDAS auch in der PsA mit peripherer Symptomatik untersucht. Hier konnte ebenfalls eine gute Unterscheidungsfähigkeit und Konstruktvalidität nachgewiesen werden (134, 135). Der ASDAS ist somit auch in der Indikation PsA als valider Endpunkt anzusehen.

Der ASDAS und die unter dem Abschnitt Operationalisierung beschriebenen Schwellenwerte sind von der ASAS und von der OMERACT-Initiative anerkannt (128). Für die AS entwickelte Responseschwellen verschiedener Messinstrumente werden in Behandlungsempfehlungen für die axiale PsA ebenfalls zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien herangezogen und somit als übertragbar angesehen (136).

Körperlicher Funktionsstatus

Health assessment questionnaire – disability index (HAQ-DI)

Die körperliche Funktionsfähigkeit von PsA-Patienten ist aufgrund der muskuloskelettalen Symptome häufig beeinträchtigt (137). Normale körperliche Aktivitäten können häufig nur eingeschränkt ausgeführt werden, die Patienten erfahren beispielsweise Probleme beim Treppensteigen oder ggf. sogar bei einfacheren Bewegungsabläufen wie dem Anziehen (138). Diese krankheitsbedingten Einschränkungen des körperlichen Funktionsstatus können mit dem 1980 entwickelten patientenberichteten HAQ-DI-Fragebogen erfasst werden (139).

Operationalisierung

Der HAQ-DI bildet die acht funktionellen Kategorien Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Erreichen von Gegenständen, Greifen und andere tägliche Aktivitäten ab. Für jede Kategorie wird auf einer Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 3 (vollständige Einschränkung) erfasst, wie schwierig die Verrichtung der jeweiligen Aktivität ist. Zusätzlich

wird erfragt, ob zur Verrichtung der Aktivitäten ein Hilfsmittel oder Hilfe von anderen Personen benötigt wird. Werden solche Hilfsmittel und/oder die Hilfe einer anderen Person für eine Aktivität genutzt, wird die Punktzahl der jeweiligen Kategorie auf 2 (große Einschränkung) erhöht, wenn die ursprüngliche Punktzahl bei 0 oder 1 lag. Der Gesamtscore für den HAQ-DI ist ein Mittelwertscore (von 0 bis 3) über alle funktionellen Kategorien, wobei ein höherer Score eine größere Einschränkung widerspiegelt (35). Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0{,}35$ Punkte bzw. die mittlere Veränderung zu Baseline berichtet. Der HAQ-DI war in diesen Operationalisierungen präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Die durch den HAQ-DI erfassten Funktionseinschränkungen sind wichtig für den Patienten, zumal sie einen direkten negativen Einfluss auf die Fähigkeit der Patienten nehmen, Alltagstätigkeiten zu bewältigen (140). Mit zunehmender Krankheitsdauer, anhaltender Krankheitsaktivität und einer fortschreitenden Gelenkdestruktion nimmt die körperliche Funktionsfähigkeit immer weiter ab und die Lebensqualität wird stark eingeschränkt (29, 30, 141). Die körperliche Funktionsfähigkeit gehört zu den von Patienten und Ärzten definierten wichtigsten Zielgrößen in der PsA (23). Einer Verbesserung des HAQ-DI bildet eine für die Patienten direkt spürbare Verbesserung ihrer Funktionsfähigkeit ab und ist damit von hoher Patientenrelevanz. Dies entspricht auch der generellen Einschätzung des G-BA, wonach Endpunkte immer dann patientenrelevant sind, wenn diese u. a. Schmerzen und/oder die Bewegungs- bzw. Funktionseinschränkungen des Patienten abbilden (2). Dementsprechend empfiehlt auch die CHMP-Leitlinie für die PsA die Erhebung der körperlichen Funktion mittels eines patientenberichteten Fragebogens und benennt den HAQ-DI als häufig eingesetztes und validiertes Messinstrument (26). In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde der HAQ-DI vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (36, 37). Im Beratungsgespräch am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) bestätigte der G-BA, dass der HAQ-DI in der Indikation PsA ein geeignetes Instrument zur Erfassung des patientenrelevanten Endpunktes körperlicher Funktionsstatus darstellt (2).

Validität

Der HAQ-DI wurde ursprünglich zur Beurteilung der körperlichen Funktionsfähigkeit von RA-Patienten entwickelt und validiert, stellt aber eher ein generisches als ein krankheitsspezifisches Messinstrument dar (139, 142). Er wird neben anderen Indikationen auch in der PsA eingesetzt und ist auch dort ein verlässliches und valides Messinstrument (60, 142, 143). Eine Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0{,}35$ Punkte wurde in Studien als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung validiert (144). Dieser Wert wurde auch in vorangegangenen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung in der Indikation PsA vom G-BA herangezogen (36, 37). Zudem wurde im Beratungsgespräch am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) vom G-BA bestätigt, dass ein Responsekriterium von $\geq 0{,}35$ Punkten zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Indikation PsA herangezogen werden kann (2).

Morgensteifigkeit

Die Morgensteifigkeit ist ein typisches Begleitsymptom der PsA und bezeichnet die eingeschränkte Beweglichkeit der betroffenen Gelenke nach einer längeren Ruhephase. Präklinische Studien verweisen auf einen gestörten circadianen Rhythmus bei Patienten mit arthritischen Beschwerden (145), wodurch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine gestört wird und somit Symptome wie die Steifigkeit von Gelenken und Schmerz häufig verstärkt am Morgen auftreten (146).

Operationalisierung

Die Einschränkung der Beweglichkeit wird sowohl als Dauer in Minuten als auch in ihrem Ausmaß auf einer Skala von 0 (keine Morgensteifigkeit) bis 10 (schwerste vorstellbare Morgensteifigkeit) vom Patienten selbst erfasst (35). Höhere Werte spiegeln somit eine größere Krankheitslast wider. Im vorliegenden Dossier werden für die Dauer (BASDAI Item 6) und Schwere der Morgensteifigkeit (BASDAI Item 5) Analysen der mittleren Veränderung im Vergleich zu Baseline vorgelegt. Der Endpunkt Morgensteifigkeit war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Aus Sicht des Patienten ist die Morgensteifigkeit ein erheblich beeinträchtigendes und mit Schmerzen verbundenes Krankheitssymptom mit einem wesentlichen Einfluss auf physische Funktionalität, psychisches Wohlbefinden und Arbeitsfähigkeit (147, 148). Eine große Mehrzahl sowohl von Patienten als auch Rheumatologen benennen die Morgensteifigkeit als bedeutenden Faktor für die Lebensqualität der Patienten, die in Zusammenhang mit der drastisch eingeschränkten Funktionsfähigkeit am Morgen häufig von Wut und Frustration berichten (148, 149). Eine Verringerung der Morgensteifigkeit ist von hoher Patientenrelevanz, da sie einer vom Patienten direkt wahrnehmbaren Verbesserung seiner körperlichen Funktionsfähigkeit entspricht. In der Indikation RA erachtet der G-BA die Morgensteifigkeit als einen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt (65). Zwischen RA- und PsA-Patienten besteht eine enge Korrelation sowohl in Bezug auf die Dauer und Schwere der Morgensteifigkeit als auch ihre Auswirkungen auf das Leben der Patienten (146, 150, 151). Daher stellt die Verbesserung der Morgensteifigkeit in Dauer und Ausmaß auch in der PsA einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Validität

Der G-BA erachtet die Morgensteifigkeit als validen Endpunkt in der Indikation RA (65). Aufgrund der beschriebenen Korrelation zwischen PsA- und RA-Patienten in Bezug auf die Beurteilung der Morgensteifigkeit ist auch in dieser Indikation von einer Validität auszugehen.

Schmerz

Das von den Patienten am meisten wahrgenommene Symptom stellt der Schmerz dar (152-154). Im NOR-DMARD-Register gaben 88,5 % der PsA-Patienten an, dass Schmerzreduktion

unter ihren wichtigsten drei Prioritäten liegt, bei der Hälfte der Patienten hatte der Schmerz oberste Priorität (155).

Pain NRS

Der Endpunkt Schmerz wird in der Regel entweder durch eine 100 mm VAS oder eine 11 Punkte NRS (0 – 10) erfasst (15). Entsprechende Messinstrumente werden bereits seit den 1970er Jahren verwendet, um die Wirksamkeit von Therapien bei rheumatoiden Erkrankungen zu bewerten(156).

Operationalisierung

Die patientenerfasste Schmerzbeurteilung wird mit einer NRS von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schwerste vorstellbare Schmerzen) erhoben (35). Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung gegenüber Baseline berichtet. Die Pain NRS war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Schmerzen sind ein wichtiges Symptom in der PsA, das vielfältige Auswirkungen auf den Patienten hat (152-155, 157-160). Chronische Schmerzen beeinflussen auf vielschichtige Art und Weise den Alltag der Patienten und können die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen. So können Schmerzen zu Schlafstörungen und eingeschränkten Aktivitäten in der Freizeit und im Haushalt führen (161-165). Des Weiteren kann Schmerz soziale (z. B. Familienleben), ökonomische (z. B. Arbeitsproduktivität) und psychologische Konsequenzen (wie Angst und Depression) für die Patienten haben (157, 161). Patienten erachten daher die Reduktion von Schmerzen als eines der Hauptziele ihrer Behandlung (153). Die Erfassung der Schmerzen ist auch ein fester Bestandteil des „Outcome measures in rheumatology clinical trials score domain set“ (15). Der Endpunkt Schmerz ist ein unmittelbar vom Patienten wahrgenommener und somit ein generell patientenrelevanter Endpunkt. Auch der G-BA sieht Schmerzen als einen patientenrelevanten krankheitsbedingten Endpunkt für die PsA an (2).

Validität

Die Pain NRS ist eine valide und verlässliche Skala zur Messung der Schmerzintensität (166).

Fatigue

FACIT-F (Fatigue)

Fatigue ist ein subjektiver Zustand überwältigender, anhaltender Erschöpfung und verminderter Fähigkeit zu körperlicher und geistiger Arbeit, der durch Ruhe nicht gelindert wird. Auch bei PsA-Patienten ist es ein häufig auftretendes und wichtiges Symptom (167). Der FACIT-F ist ein Fragebogen, der mithilfe von 13 Fragen das Ausmaß der Fatigue und ihre Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten und Funktionen ermittelt (168). Er wurde ursprünglich 1997 entwickelt, um eine präzisere Bewertung der Fatigue im Zusammenhang mit Anämie bei Krebspatienten zu erhalten (169).

Operationalisierung

Die 13 Items des FACIT-F-Fragebogens werden mittels einer fünfstufigen Likert-Skala erfasst. Bewertet werden die Fragen mit einer Punkteskala von 4 („gar nicht“) bis 0 („sehr“). Der Gesamtscore des FACIT-F ergibt sich aus der Summe aller Items, welche mit 13 multipliziert und durch die Anzahl der beantworteten Items geteilt wird. Es müssen mindestens 7 der 13 Items beantwortet sein. Der Gesamtscore hat eine Spannweite von 0 bis 52, wobei ein höherer Wert eine geringere Fatigue bedeutet (35). Im vorliegenden Dossier werden für den FACIT-F Analysen zu den Anteilen der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte bzw. zur mittleren Veränderung zu Baseline vorgelegt.

Patientenrelevanz

Fatigue macht zusammen mit Schlaflosigkeit etwa ein Viertel der Krankheitslast bei PsA-Patienten aus (170). Fatigue wird direkt vom Patienten erfahren und wird von diesem als wichtiges Symptom erachtet (23) und ist somit unmittelbar patientenrelevant. Auch der G-BA sieht Fatigue als einen patientenrelevanten krankheitsbedingten Endpunkt für die PsA an (2).

Validität

Der FACIT-F ist für PsA-Patienten ein zuverlässiges, valides Messinstrument zur Bewertung der Fatigue (168). Es konnte gezeigt werden, dass Veränderungen in der Fatigue mit Veränderungen in der Krankheitsaktivität korrelieren (168).

Eine Verbesserung um mindestens 3 – 4 Punkte beschreibt eine klinisch relevante Schwelle in der Indikation RA, die validiert ist (171). Diese MID wurde auch bei PsA-Patienten verwendet, um klinisch bedeutsame Veränderungen der Ermüdung zu erfassen (96) und wurde vom G-BA in früheren Nutzenbewertungen in der Indikation RA akzeptiert (65, 172). Im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020-B-079) bestätigte der G-BA, dass es sich beim FACIT-F um ein geeignetes Messinstrument zur Erhebung des patientenrelevanten Endpunktes Fatigue in der Indikation PsA handelt (2).

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität

Patient’s global assessment of disease activity (PtGADA NRS)

Der PtGADA wurde in den späten 1970ern zunächst zur Messung von Schmerzen in der Indikation RA entwickelt, wird aber mittlerweile als Messinstrument zur Erfassung der globalen Krankheitsaktivität eines Patienten eingesetzt (173). Die Einschätzung erfolgt anhand einer einzelnen Frage, die vom Patienten selbst beantwortet wird. Dabei sollen in die Bewertung alle Domänen der Erkrankung mit einbezogen werden, sodass sich ein Gesamtbild der Beeinträchtigungen sowohl durch die muskuloskelettale als auch die dermatologische Symptomatik ergibt. Der PtGADA ist Bestandteil mehrerer zusammengesetzter Endpunkte, die ebenfalls in PsA-Studien verwendet werden, so z. B. der ACR-Kriterien, des DAS28 und des PsARC (174).

Operationalisierung

Der PtGADA wird mit einer NRS von 0 (keine Krankheitsaktivität) bis 10 (schwerste mögliche Krankheitsaktivität) erfasst (35). Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung des PtGADA gegenüber Baseline berichtet. Der PtGADA war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Der PtGADA erfasst die Veränderung der Krankheitsaktivität eines Patienten auf Basis einer direkten Auskunft durch den Patienten selbst und ist daher als patientenrelevant anzusehen. Die patientenberichtete Beurteilung des eigenen Gesundheitsstatus gehört zu der Reihe von Kerndomänen, die von Patienten und Ärzten priorisierte Outcomes in der PsA darstellen (23). Auch aus Sicht des CHMP ist die subjektive Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Patienten selbst eine wichtige Variable in der PsA (26). In früheren Nutzenbewertungsverfahren in der PsA wurde der PtGADA vom G-BA bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (36, 37).

Validität

Der PtGADA wurde für den Einsatz in RA-Studien entwickelt, wird vom ACR und der OMERACT empfohlen und ist eines der am häufigsten berichteten patient reported outcomes (PRO) in der RA (52, 173). Er gehört zu den zentralen Endpunkten in RA-Studien und gilt als zuverlässig und änderungssensitiv (173). Die Validität konnte sowohl unter Verwendung einer NRS als auch einer VAS gezeigt werden (175). Für die PsA wurden in einer multizentrischen Studie der GRAPPA die Reliabilität und Reagibilität der PtGADA VAS gezeigt (174). Der PtGADA ist somit auch in der Indikation PsA als valider Endpunkt anzusehen. Auch die Validität der NRS wurde in einer Studie bestätigt (176).

Allgemeiner Gesundheitszustand

EQ-5D visuelle Analogskala (VAS)

Der EQ-5D ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument, welches 1990 von der EuroQoL-Forschungsgruppe zur Erfassung des Gesundheitsstatus entwickelt wurde (177, 178). Er kann bei einer Vielzahl an Indikationen im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen eingesetzt werden und hat sich weltweit als Instrument für die klinische Forschung etabliert (179). Der EQ-5D besteht aus einem deskriptiven Teil in Form eines Fragebogens und einer VAS. Der Fragebogen dient der Selbsteinschätzung des aktuellen Gesundheitsstatus durch den Patienten in den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Ängste/Depressionen. Die VAS kann als quantitatives Maß für den Gesundheitszustand verwendet werden, das die eigene Einschätzung des Patienten widerspiegelt.

Operationalisierung

Bei der EQ-5D VAS schätzen die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer in der Regel 20 cm langen Skala im Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) ein. Höhere Werte entsprechen hier einem besseren Gesundheitszustand (35, 178, 179). Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline dargestellt. Die EQ-5D VAS war in dieser Operationalisierung präspezifiziert.

Patientenrelevanz

Der EQ-5D wird indikationsunabhängig eingesetzt und die VAS gilt als verlässliches Messinstrument für die Erfassung und insbesondere für die Veränderung des Gesundheitszustands. Die Erhebung des patientenrelevanten allgemeinen Gesundheitszustands durch die EQ-5D VAS ist adäquat, da der Patient hierbei direkt selbst über diesen Auskunft erteilt; entsprechend ist die Patientenrelevanz von Endpunkten, die mittels der EQ-5D VAS erhoben wurden, auch durch den G-BA anerkannt (36, 37).

Validität

Der EQ-5D ist ein häufig verwendetes generisches Messinstrument zur Bestimmung des Gesundheitszustands (180). Der EQ-5D wurde bereits in vielen PsA-Studien verwendet und ist für unterschiedliche Erkrankungen validiert (15).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die PsA kann weitreichende und schwerwiegende Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten haben (22, 23, 181). Bei vielen PsA-Patienten vergehen Jahre, bevor ihre Erkrankung korrekt diagnostiziert wird; diese Patienten haben nachweislich schwere Gelenkschäden, ein höheres Risiko für dauerhafte Behinderungen und ein erhöhtes Risiko für Komplikationen (182). Die Schwere der Erkrankung beeinflusst wiederum die Lebensqualität der Patienten (183). Mit zunehmender Entzündung der Gelenke und mit einer steigenden Krankheitsaktivität wird die Lebensqualität eingeschränkt (29, 30, 141). Eine langfristige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. die Optimierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist daher bei der Therapie der Erkrankung von hoher Relevanz und stellt das Haupttherapieziel gemäß Leitlinien dar (13, 14).

Allgemein ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß den allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine „patientenrelevante Zielgröße zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen“ (184). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein breites Konzept dar, welches verschiedene Gesundheitsaspekte wie beispielsweise Fatigue, körperliche Funktionalität und Emotionalität umfasst. Die häufigsten Messinstrumente, die verwendet werden, sind generische Fragebögen wie z. B. der SF-36 (15).

SF-36 (PCS und MCS)

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches und international eingesetztes Messinstrument zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten, welches in klinischen sowie in Interventions- und Bevölkerungsstudien zum Einsatz kommt (185). Er wurde erstmals 1989 vorgestellt und umfasst zwei Komponenten zur physischen und mentalen Gesundheit der Patienten (186). Der SF-36 ist weltweit das am häufigsten eingesetzte patientenbeurteilte Instrument (187).

Operationalisierung

Im SF-36 Version 2 werden mittels 36 Fragen acht Dimensionen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) auf einer Skala von 0 (geringste Lebensqualität) bis 100 (höchste Lebensqualität) erfasst, wobei höhere Werte für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen. Aus diesen Dimensionen wurden zwei Summenscores berechnet: der PCS und der MCS. Die Berechnung des PCS und des MSC erfolgt über ein Norm Based Scoring auf einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10, ein definiertes Minimum und Maximum haben die Summenscores daher nicht (Tabelle 4-7) (35, 185).

Tabelle 4-7: Domänen und Summenskalen des SF-36-Fragebogens

Domäne	**Summenskala**
körperliche Funktionsfähigkeit körperliche Rollenfunktion körperliche Schmerzen allgemeiner Gesundheitszustand	PCS
Vitalität soziale Funktionsfähigkeit emotionale Rollenfunktion psychisches Wohlbefinden	MCS
MCS: mental health component summary score; PCS: physical health component summary score; SF-36: short form – 36	

Im vorliegenden Dossier werden für den SF-36 Analysen zu den Anteilen der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte in PCS und MCS bzw. zur mittleren Veränderung des PCS zu Baseline dargestellt.

Patientenrelevanz

Patienten mit PsA sind von einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität betroffen (141). Das Ausmaß dieser Einschränkung kann mithilfe des SF-36 durch den Patienten subjektiv eingeschätzt werden. Von Seiten des G-BA wird unter den generischen Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität der SF-36 als bevorzugt empfohlen (31). Dementsprechend wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des SF-36, bereits in anderen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung vom G-BA berücksichtigt (36, 37). Auch im

Beratungsgespräch am 24. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-079) wurde die Eignung und Patientenrelevanz des SF-36 zur Erfassung der generischen Lebensqualität in der Indikation PsA vom G-BA bestätigt (2).

Validität

In klinischen Studien zu PsA ist der SF-36 das am häufigsten verwendete generische Messinstrument zur Lebensqualität (43) und seine Validität und Zuverlässigkeit wurden vielfach geprüft (187). Auch für die Indikation PsA ist der SF-36 ein verlässliches und validiertes Messinstrument (141, 188). In der RA wurde für die Summenscores PCS und MCS eine MID von 2,5 bis 5 Punkten etabliert, die auch auf die PsA anwendbar ist (181). Eine MID von 5 wurde bereits in vorherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung in der Indikation RA verwendet und vom G-BA akzeptiert (65, 172). Auf Basis der SELECT-PsA 2 Studie wurde für SF-36 PCS und MCS eine MID validiert (189).

Verträglichkeit

Neben der Wirksamkeit eines Arzneimittels ist die Beurteilung der Verträglichkeit des Arzneimittels ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Prüfung. Dazu wurden im Rahmen der Studie sämtliche UE erfasst. Die Verringerung von therapieassoziierten Nebenwirkungen ist grundsätzlich als patientenrelevanter Aspekt eines zu bewertenden Arzneimittels anzusehen. Jedoch sind nicht alle untersuchten UE direkt patientenrelevant, da beispielsweise Änderungen von Laborparametern nicht per se für den Patienten spürbar und nicht zwingend symptomatisch sind.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden die Gesamtraten für folgende UE dargestellt:

- Alle UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- Nicht schwere UE (mild oder moderat, common terminology criteria for adverse events (CTCAE)-Grad 1 oder 2)
- Schwere UE (schwer oder lebensbedrohlich, CTCAE-Grad 3 oder 4)
- UE, die zum Tod führten

Für die Gesamtraten aller UE, schwerer UE und SUE werden zusätzliche UE-Analysen durchgeführt, in denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Nach medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) wurden folgende preferred terms (PTs) als erkrankungsbezogene Ereignisse identifiziert: Psoriasis arthropathica, Psoriasis, Psoriasis pustulosa, Nagelpsoriasis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Uveitis. Für die Entscheidung zur Klassifizierung der aufgezählten PTs als erkrankungsbezogene Ereignisse wurde Bezug auf die Symptomatik der Patienten mit PsA genommen. Die Patienten leiden unter muskuloskelettalen (PT Psoriasis arthropathica) und nicht muskuloskelettalen Symptomen.

Letztere setzen sich insbesondere aus Haut- und Nagelbefall zusammen (PT Psoriasis, PT Psoriasis pustulosa und PT Nagelpsoriasis), außerdem kann es zu einer Beeinflussung des Darms (PT Colitis ulcerosa und PT Morbus Crohn) und der Augen kommen (PT Uveitis) (13). Die Ergebnisse zu diesen Analysen werden in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.

Die Erfassung der Schwere der UE in den Studien erfolgt gemäß CTCAE des National Cancer Institute.

Darüber hinaus werden folgende im Prüfplan präspezifizierte UE von speziellem Interesse (UESI) dargestellt:

- Schwerwiegende Infektionen
- Opportunistische Infektion (ohne Tuberkulose und Herpes Zoster)
- Mögliche Malignität (alle Typen)
    - Malignität
    - Nicht melanomer Hautkrebs (non-melanoma skin cancer, NMSC)
    - Malignität außer NMSC
    - Lymphom
- Hepatische Erkrankung
- Gastrointestinale Perforationen
- Anämie
- Neutropenie
- Lymphopenie
- Herpes Zoster
- Erhöhte Kreatinphosphokinase
- Nierendysfunktion
- Aktive Tuberkulose
- Bewertete kardiovaskuläre Ereignisse
- Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events) (MACE)
    - Kardiovaskulärer Tod
    - Nicht tödlicher Myokardinfarkt
    - Nicht tödlicher Schlaganfall
- Andere bewertete kardiovaskuläre Ereignisse
- Unbestimmte/unbekannte Todesursache

- Bewertete thrombotische Ereignisse
- Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)
    - Tiefe Beinvenenthrombose
    - Lungenembolie
- Andere Venenthrombosen
- Arterielle thromboembolische Ereignisse (nicht kardial, nicht neurologisch).

Des Weiteren werden gemäß Formatvorlage zusätzlich zu den Gesamtraten auch Raten für Systemorganklasse (system organ class, SOC) und PT nach MedDRA wie folgt in Anhang 4-G dargestellt:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (schwer oder lebensbedrohlich) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Eine Darstellung der Analysen zu SOC/PT im Ergebnisteil erfolgt nur dann, wenn ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt.

Datenschnitte

SELECT-PsA 1

Für die Studie SELECT-PsA 1 lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zwei präspezifizierte Datenschnitte vor:

- Woche 24 zum 13. Dezember 2019: Dieser prädefinierte Datenschnitt wurde durchgeführt als der letzte Patient die Visite zu Woche 24 absolviert hatte. Für alle Patienten wurden alle Informationen bis zum Datum des Datenschnitts dokumentiert. Alle im Datenschnitt enthaltenen Daten wurden verblindet gegenüber dem Patienten und dem Behandler erhoben.
- Woche 56 zum 24. Juli 2020: Dieser prädefinierte Datenschnitt wurde durchgeführt als der letzte Patient die Visite zu Woche 56 absolviert hatte. Für alle Patienten wurden alle Informationen bis zum Datum des Datenschnitts dokumentiert. Alle im Datenschnitt enthaltenen Daten wurden verblindet gegenüber dem Patienten und dem Behandler erhoben.

Als Datenschnitt für die Bewertung des Zusatznutzens wird der letztverfügbare Datenschnitt herangezogen, bei dem Patienten und Behandler verblindet waren, um die Verzerrung der

Studienergebnisse gering zu halten. Für sämtliche Analysen der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit wird der Zusatznutzen entsprechend auf Basis der Ergebnisse zu Woche 56 abgeleitet. Ergänzende Darstellungen weiterer Analysezeitpunkte basieren ebenfalls auf dem Datenschnitt zu Woche 56.

Auf die Darstellung des Datenschnitts zu Woche 24 wird verzichtet, da der Datenschnitt zu Woche 56 alle Daten des vorherigen Datenschnitts zu Woche 24 enthält und speziell die Analysen zu Woche 24 deckungsgleich für beide Datenschnitte wären.

SELECT-PsA 2

Für die Studie SELECT-PsA 2 lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zwei präspezifizierte Datenschnitte vor:

- Woche 24 zum 09. Oktober 2019: Dieser prädefinierte Datenschnitt wurde durchgeführt als der letzte Patient die Visite zu Woche 24 absolviert hatte. Für alle weiteren Patienten wurden alle Informationen bis zum Datum der Visite des letzten Patienten dokumentiert. Alle im Datenschnitt enthaltenen Daten wurden verblindet gegenüber dem Patienten und dem Behandler erhoben. Anschließend an Woche 24 wurden alle Patienten mit Upadacitinib behandelt.
- Woche 56 zum 21. Mai 2020: Dieser prädefinierte Datenschnitt wurde durchgeführt als der letzte Patient die Visite zu Woche 56 absolviert hatte. Für alle weiteren Patienten wurden alle Informationen bis zum Datum der Visite des letzten Patienten dokumentiert. Alle im Datenschnitt enthaltenen Daten wurden verblindet gegenüber dem Patienten und dem Behandler erhoben.

Als Datenschnitt für die Bewertung des medizinischen Nutzens wird der Datenschnitt zu Woche 24 herangezogen, da die Studie bis zu diesem Zeitpunkt placebokontrolliert war.

Analysezeitpunkt

SELECT-PsA 1

Im vorliegenden Dossier wird für alle Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit grundsätzlich der letztverfügbare Analysezeitpunkt zu Woche 56 dargestellt. Da es sich bei der PsA um eine Erkrankung mit chronischem Verlauf handelt, ist die Erfassung der Nachhaltigkeit der Effekte gegenüber der ZVT von wesentlicher Bedeutung. Daher wird für die Analyse der letztverfügbare Zeitpunkt gewählt, der einen verblindeten, aktiven Vergleich ermöglicht.

SELECT-PsA 2

Im vorliegenden Dossier wird für alle Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit grundsätzlich der Analysezeitpunkt zu Woche 24 dargestellt. Da für die Studie SELECT-PsA 2 kein direkter Vergleich gegenüber einer ZVT vorliegt, wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Upadacitinib dargestellt, auf die Ableitung eines Zusatznutzens wird jedoch verzichtet.

Imputation und Umgang mit fehlenden Werten

SELECT-PsA 1

Für die Hauptanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens der binären Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im vorliegenden Dossier fehlende Werte mit einer Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt. Bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation werden Patienten in allen folgenden Untersuchungszeitpunkten bezüglich dieser Endpunkte als Non-Responder angesehen. Bei fehlenden Werten zu bestimmten Untersuchungszeitpunkten ohne Studienabbruch des Patienten, werden diese ebenfalls per NRI für diesen Zeitpunkt ersetzt. Dieses Vorgehen ist auch im statistischen Analyseplan (SAP) für binäre Endpunkte präspezifiziert.

Im Rahmen der Analyse stetiger Endpunkte wird keine direkte Ersetzung fehlender Werte vorgenommen, sondern indirekt durch die Verwendung eines mixed model for repeated measures (MMRM) adressiert. Unabhängig vom vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation oder Anpassung der Hintergrundtherapie werden alle erfassten Werte in der Analyse berücksichtigt. Dieser Umgang mit fehlenden Werten ist im SAP präspezifiziert.

SELECT-PsA 2

Für die Hauptanalysen der binären Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im vorliegenden Dossier fehlende Werte mit einer NRI ersetzt. Bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation werden diese Patienten in allen folgenden Untersuchungszeitpunkten bezüglich dieser Endpunkte als Non-Responder angesehen. Bei fehlenden Werten zu bestimmten Untersuchungszeitpunkten ohne Studienabbruch des Patienten werden diese ebenfalls per NRI für diesen Zeitpunkt ersetzt. Für den Endpunkt MDA wird laut SAP auch bei Erfüllung des Kriteriums zur Anpassung der Hintergrundtherapie ebenfalls gemäß NRI ersetzt. Dieses Vorgehen ist im SAP für binäre Endpunkte präspezifiziert.

Im Rahmen der Analyse stetiger Endpunkte wird keine direkte Ersetzung fehlender Werte vorgenommen, sondern indirekt durch die Verwendung eines MMRM adressiert. Unabhängig vom vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation oder Anpassung der Hintergrundtherapie werden alle erfassten Werte in der Analyse berücksichtigt. Dieser Umgang mit fehlenden Werten ist im SAP präspezifiziert.

Statistische Methoden der Hauptanalysen

SELECT-PsA 1

Die Analyse der binären Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf einem generalisierten linearen Modell (GLM) mit der Behandlung und dem Hauptstratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline (ja; nein) als Kovariablen, wobei die Adjustierung für den Stratifizierungsfaktor auch im SAP vorgesehen ist. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wird das relative Risiko (RR), das Odds-Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert als Effektmaß berechnet. Für das RR wird der Log-Link verwendet, für das OR der Logit-Link und für die RD die natürliche Link-Funktion. Aufgrund gleicher Beobachtungszeiten zwischen den

Behandlungsarmen ist keine Verzerrung diesbezüglich zu erwarten, sodass diese Effektmaße geeignet sind. Für die Bewertung des Behandlungseffekts im Rahmen der Zusatznutzenableitung wird das RR herangezogen.

Auch für stetige Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Responderanalysen vorgelegt, soweit ein adäquates Responsekriterium vorliegt. Alle Responderanalysen werden gemäß der beschriebenen Methodik für binäre Endpunkte durchgeführt.

Für stetige Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, für die keine Responsekriterien vorliegen, werden mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und dem Hauptstratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline (ja; nein) als Kovariablen die Mittelwertdifferenzen (MWD) als Effektmaß berechnet, wobei keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen wird. Dies entspricht der im SAP definierten Analyse für stetige Endpunkte. Liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor, wird zusätzlich Hedges' g basierend auf den adjustierten Schätzern berechnet, um anhand der standardisierten MWD die Relevanz des Effekts zu bewerten.

Die Auswertung der binären und stetigen Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt anhand der Population aller randomisierten, behandelten Patienten entsprechend der zugewiesenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Full Analysis Sets (FAS), eingeschränkt auf die zulassungskonforme Population, d. h. alle Patienten des 15 mg Upadacitinib-Arms und des Adalimumab-Arms, die eine Monotherapie erhielten oder eine Kombinationstherapie mit MTX. Diese Population wird im vorliegenden Dossier als „Labelpopulation" bezeichnet. Somit werden weitere nicht-biologische DMARDs (Apremilast, Bucillamin, Chloroquin, Ciclosporin, Hydroxychloroquin, Iguratimod, Leflunomid, Sulfasalazin) nicht als Kombinationspartner berücksichtigt. Darüber hinaus wird der Placebo-Arm der Studie nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da Placebo keine relevante ZVT darstellt. Der Upadacitinib-Arm mit der Dosierung von 30 mg wird nicht weiter betrachtet, da die Zulassung diese Dosierung nicht umfasst. Die Intervention im Vergleichsarm entspricht der vom G-BA festgelegten ZVT Adalimumab. Somit erfolgt ein direkter Vergleich von Upadacitinib 15 mg gegenüber Adalimumab. Für die Endpunkte PASI75/90/100, die Endpunkte zur Enthesitis, Daktylitis, BASDAI, ASDAS und dem körperlichen Funktionsstatus wird die Analysepopulation jeweils auf eine für die jeweilige Operationalisierung geeignete Subpopulation eingeschränkt. Die Einschränkung der Analysepopulation ist in den Studiendokumenten zur SELECT-PsA 1 (35, 190) präspezifiziert bzw. umgesetzt. Im vorliegenden Dossier wird die Analysepopulation im Abschnitt 4.3.1.3.1 bei der Operationalisierung des jeweiligen Endpunktes entsprechend beschrieben.

Für die Analysen zur Verträglichkeit werden für die Studie SELECT-PsA 1 basierend auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable das RR, das OR sowie die RD mit dem jeweiligen 95 %-KI und p-Wert als Effektmaße berechnet. Für das RR wird der Log-Link verwendet, für das OR der Logit-Link und für die RD die natürliche Link-Funktion. Falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet wurde, wird für die Berechnung der Effektmaße

eine Nullzellenkorrektur vorgenommen, indem zu allen Zellen eine Addition von 0,5 vorgenommen wird. Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgt anhand der Population aller behandelten Patienten entsprechend der erhaltenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Safety Analysis Sets, eingeschränkt auf die zulassungskonforme Population (siehe FAS).

Alle Tabellen in Anhang 4-G enthalten jeweils die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen, bezeichnet mit N, sowie die Anzahl fehlender oder imputierter Werte. In allen Tabellen mit Responderanalysen stellt n die Anzahl der Patienten mit Ereignis dar.

Zur Berechnung der Ergebnisse wird SAS® V9.4 verwendet. Sofern nicht angegeben, wird nicht vom Standardverfahren abgewichen.

SELECT-PsA 2

Die Basis für die in diesem Dossier vorgelegten Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Upadacitinib in Population B ist der clinical study report (CSR) (191, 192). Die Auswahl und Darstellung der Endpunkte für die Population B zur Darstellung des medizinischen Nutzens orientiert sich an der Publikation zur Studie SELECT-PsA 2 (193). Die Analyse der binären Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test adjustiert für den Hauptstratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline (ja; nein), wie es auch im SAP vorgesehen ist. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wird die RD mit dem 95 %-KI und p-Wert als Effektmaß berechnet. Aufgrund gleicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen (24 Wochen) ist keine Verzerrung diesbezüglich zu erwarten, sodass das Effektmaß geeignet ist.

Für stetige Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und dem Hauptstratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline (ja; nein) als Kovariablen die MWD als Effektmaß berechnet, wobei keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen wird. Dies entspricht der im SAP definierten Analyse für stetige Endpunkte.

Die Auswertung der binären und stetigen Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt anhand der Population aller randomisierten, behandelten Patienten entsprechend der zugewiesenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des FAS.

Für die Analysen zur Verträglichkeit werden für die Studie SELECT-PsA 2 die Häufigkeiten der UE dargestellt. Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgt anhand der Population aller behandelten Patienten entsprechend der erhaltenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Safety Analysis Sets.

Die Berechnung der Ergebnisse wird mit SAS® V9.2 oder einer höheren Version durchgeführt. Sofern nicht angegeben, wird nicht von Standardverfahren abgewichen.

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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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 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[6] 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] 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.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die zu betrachtende Patientenpopulation nicht mehr als eine Einzelstudie zu dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Anwendungsgebiet vorliegt. Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

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.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden neben der Hauptanalyse zur Ableitung des Zusatznutzens weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um bestehende Unsicherheiten in den Ergebnissen adäquat zu adressieren.

SELECT-PsA 1

Da zum Hauptanalysezeitpunkt zu Woche 56 höhere Anteile fehlender Werte vorliegen, werden Sensitivitätsanalysen zur Abschätzung des Einflusses dieser fehlenden Werte durchgeführt. Im SAP der Studie SELECT-PsA 1 wurde die multiple Imputation (MI) als Sensitivitätsanalyse für verschiedene Wirksamkeitsendpunkte präspezifiziert. Fehlende Werte werden daher neben der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen NRI für die Sensitivitätsanalysen anhand von MI-Verfahren ersetzt.

Weitere im SAP der Studie SELECT-PsA 1 präspezifizierte Methoden zum Umgang mit fehlenden Werten oder zum Umgang mit Daten nach einem Therapiewechsel werden im Dossier nicht dargestellt:

- Die Nichtberücksichtigung von fehlenden Werten oder von Werten nach einem Abbruch der Studienmedikation und insbesondere der komplette Ausschluss von Patienten, widerspricht dem ITT-Prinzip. Daher wurden präspezifizierte Analysen, die fehlende Werte oder Patienten nach Abbruch der Studienmedikation nicht berücksichtigen, nicht dargestellt.

Imputation und Umgang mit fehlenden Werten

Die Anwendung der MI erfolgt für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit statistisch signifikanten Ergebnis in der Hauptanalyse. Bei der MI werden fehlende Werte unter der Annahme zufällig fehlender Werte (missing at random, MAR) basierend auf den tatsächlich beobachteten Werten durch plausible Werte ersetzt, die eine Zufallsstichprobe der fehlenden Werte darstellen. Das Imputationsmodell enthält die Behandlungsgruppe, die Werte von Alter, BMI, Geschlecht, Abstammung, geografischer Region, Dauer der Erkrankung und DMARD-Behandlung zu Baseline sowie beobachtete Werte zu Baseline und zu allen geplanten Visiten. Für binäre Endpunkte wie beispielsweise die MDA werden fehlende Werte mittels logistischer Regression unter Verwendung des oben beschriebenen Imputationsmodells, das auch für die kontinuierlichen Endpunkte als Basis dient, ersetzt. Für die Responderanalysen wird das jeweilige Responsekriterium auf den imputierten Wert angewendet. Für den Fall, dass bei der Imputation die Spannweite des jeweiligen Endpunktes unter- bzw. überschritten wird, wird der ersetzte Wert auf das Minimum bzw. das Maximum der Spannweite des jeweiligen Endpunktes gesetzt. Um die Unsicherheit über den fehlenden Wert zu adressieren, wird bei der MI jeder fehlende Wert durch eine vorher festgelegte fixe Anzahl an imputierten Werten ersetzt und damit der Einfluss zufälliger Effekte entsprechend minimiert. Auf diese Weise werden 20 vervollständigte Datensätze erzeugt, die jeweils separat entsprechend den in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methoden analysiert werden. Die Ergebnisse der Einzelanalysen werden anschließend mit der Methode nach Rubin aggregiert, um einen Effektschätzer mit zugehörigem KI und p-Wert zu erhalten.

Statistische Methoden

Ansonsten erfolgen die Auswertungen im Rahmen der Sensitivitätsanalysen entsprechend den Hauptanalysen wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Die beschriebenen Sensitivitätsanalysen wurden für alle Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, durchgeführt und sind in Anhang 4-G zu finden.

SELECT-PsA 2

Da diese Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird, werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Entsprechend der Vorgabe des IQWiG werden Subgruppenanalysen nur durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten

sind. Andernfalls wird wegen eingeschränkter Aussagekraft auf eine Subgruppenanalyse verzichtet.

Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG werden potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht (184). Laut Definition des IQWiG liegt eine Effektmodifikation vor, wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von $< 0,05$ aufzeigt. In diesem Fall werden Subgruppenanalysen durchgeführt und gleichzeitig die Relevanz der potenziellen Effektmodifikation diskutiert. Ist der p-Wert des Interaktionstests $\geq 0,05$, wird keine Effektmodifikation angenommen und es werden keine entsprechenden Subgruppen dargestellt.

Die Interaktionen werden basierend auf dem Einschluss des Faktors Subgruppe und des entsprechenden Interaktionsterms (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) als Faktor in dem entsprechenden statistischen Modell (beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2) untersucht. Die Interaktionstests werden jeweils für jeden Faktor separat durchgeführt. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wird, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, also nicht möglich. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist außerdem zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Ein signifikanter Interaktionstest wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation. Es findet zuerst eine Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation hinsichtlich des Zusatznutzens statt. Ergibt sich keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, wird auch nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Aufgrund des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem p-Wert des Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Dazu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (194, 195).

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?

Die in Tabelle 4-8 dargestellten Faktoren werden für die Subgruppenanalysen für Fragestellung 1 herangezogen. Die Wahl der Trennpunkte basiert dabei auf der Präspezifizierung der Trennpunkte in den Studien.

Tabelle 4-8: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung

Merkmal	**Darstellung im Dossier**	**präspezifizierte Subgruppe**	**Subgruppen-Kategorien im Dossier**
Alter zu Studienbeginn	kategorial	präspezifiziert	• < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre – < 75 Jahre • ≥ 75 Jahre
Geschlecht	dichotom	präspezifiziert	• Männlich • Weiblich
Geografische Region	kategorial	präspezifiziert	• Nordamerika • Süd-/Mittelamerika • Osteuropa • Westeuropa und Ozeanien • Asien • Andere
hsCRP-Spiegel zu Baseline	dichotom	präspezifiziert	• ≤ ULN • > ULN
BMI	dichotom	präspezifiziert	• < 25 kg/m² • ≥ 25 kg/m²
Herkunft/Ethnie	dichotom	präspezifiziert	• Weiß • Nicht weiß
Dauer der PsA-Erkrankung	kategorial	präspezifiziert	• ≤ 5 Jahre • > 5 – ≤ 10 Jahre • > 10 Jahre
Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs	dichotom	präspezifiziert	• ≤ 1 • > 1
Anwendung nicht-biologischer DMARDs zu Baseline	dichotom	präspezifiziert	• Ja • Nein
BMI: body mass index; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; PsA: Psoriasis-Arthritis; ULN: obere Normgrenze			

Auf die vom G-BA geforderten Analysen von Zentrumseffekten wird aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in den vorliegenden Studien verzichtet. Auch auf die Darstellung der geforderten Analysen von Ländereffekten wird aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Ländern mit geringen Patientenzahlen verzichtet. Stattdessen wird die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach dem Merkmal geografische Region präsentiert, um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren. Das Merkmal hsCRP-Spiegel zu Baseline wird zur Untersuchung der Ergebnisse nach Krankheitsschwere herangezogen.

Subgruppenanalysen werden für die Hauptanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2) der jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte dargestellt und basieren auf den gleichen Modellen wie in der Hauptanalyse, wobei diese nicht auf den Strafizierungsfaktor adjustiert werden. Für ergänzend dargestellte Endpunkte und Analysen, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die häufigsten UE nach SOC und PT werden nur dann Subgruppenanalysen dargestellt, wenn in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wird. Alle Subgruppenergebnisse finden sich in Anhang 4-G.

Da für Fragestellung 2 keine direkt oder indirekt vergleichende Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel und einer ZVT vorliegt, sind keine Subgruppenanalysen für Population B im vorliegenden Dossier dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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).*

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] 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.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten 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	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
SELECT-PsA 1 (M15-572)	ja	ja	laufend	erste Periode 56 Wochen, zweite Periode bis zu 5 Jahren 1. Datenschnitt nach 24 Wochen, 2. Datenschnitt nach 56 Wochen, finaler Datenschnitt zu Studienende	Upadacitinib 15 mg QD, Upadacitinib 30 mg QD, Adalimumab 40 mg eow Placebo[a]
SELECT-PsA 2 (M15-554)	ja	ja	laufend	erste Periode 56 Wochen, zweite Periode bis zu 5 Jahren 1. Datenschnitt nach 24 Wochen, 2. Datenschnitt nach 56 Wochen, finaler Datenschnitt zu Studienende	Upadacitinib 15 mg QD, Upadacitinib 30 mg QD, Placebo[a]
a: Patienten im Placebo-Arm wechselten nach 24 Wochen in die Upadacitinib-Arme. eow: every other week; QD: einmal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

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.

Aufgelistet sind alle RCTs mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel, die in der Indikation laufend sind oder durchgeführt wurden (Stand: 01. Dezember 2020).

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**
SELECT-PsA 2 (M15-554)	kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Die SELECT-PsA 2 ist keine vergleichende Studie gegenüber der ZVT. Dementsprechend wird diese Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens verwendet. Dennoch werden anhand der SELECT-PsA 2 die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Upadacitinib-Behandlung bei bDMARD-erfahrenen PsA-Patienten (Fragestellung 2) in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

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.

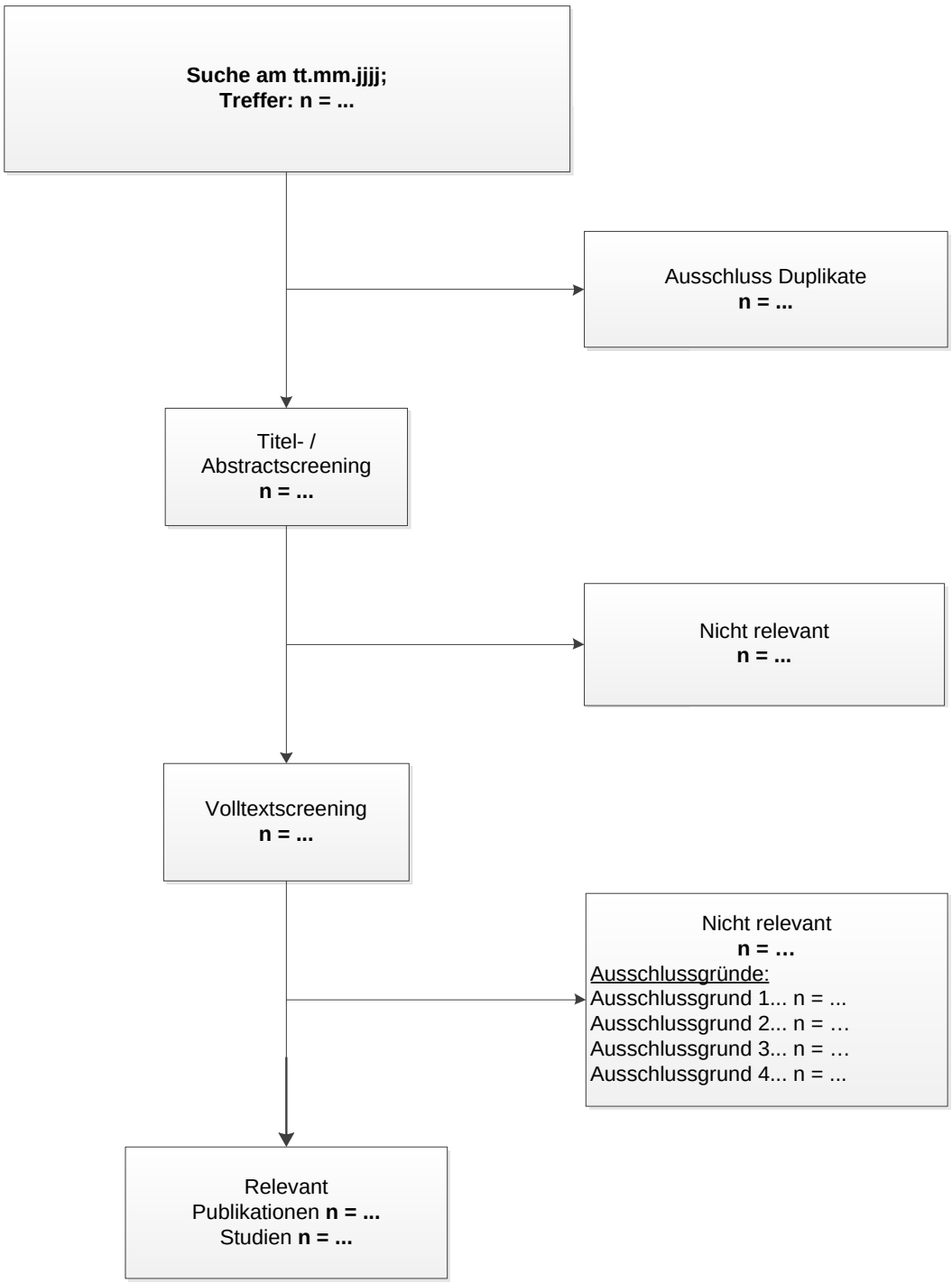


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Upadacitinib in der Indikation PsA wurde am 01. Dezember 2020 durchgeführt und erzielte insgesamt 27 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n = 2) verblieben 25 Publikationen, welche unter Berücksichtiung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden alle 25 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Es erfolgte keine Sichtung von Volltexten (Abbildung 2).

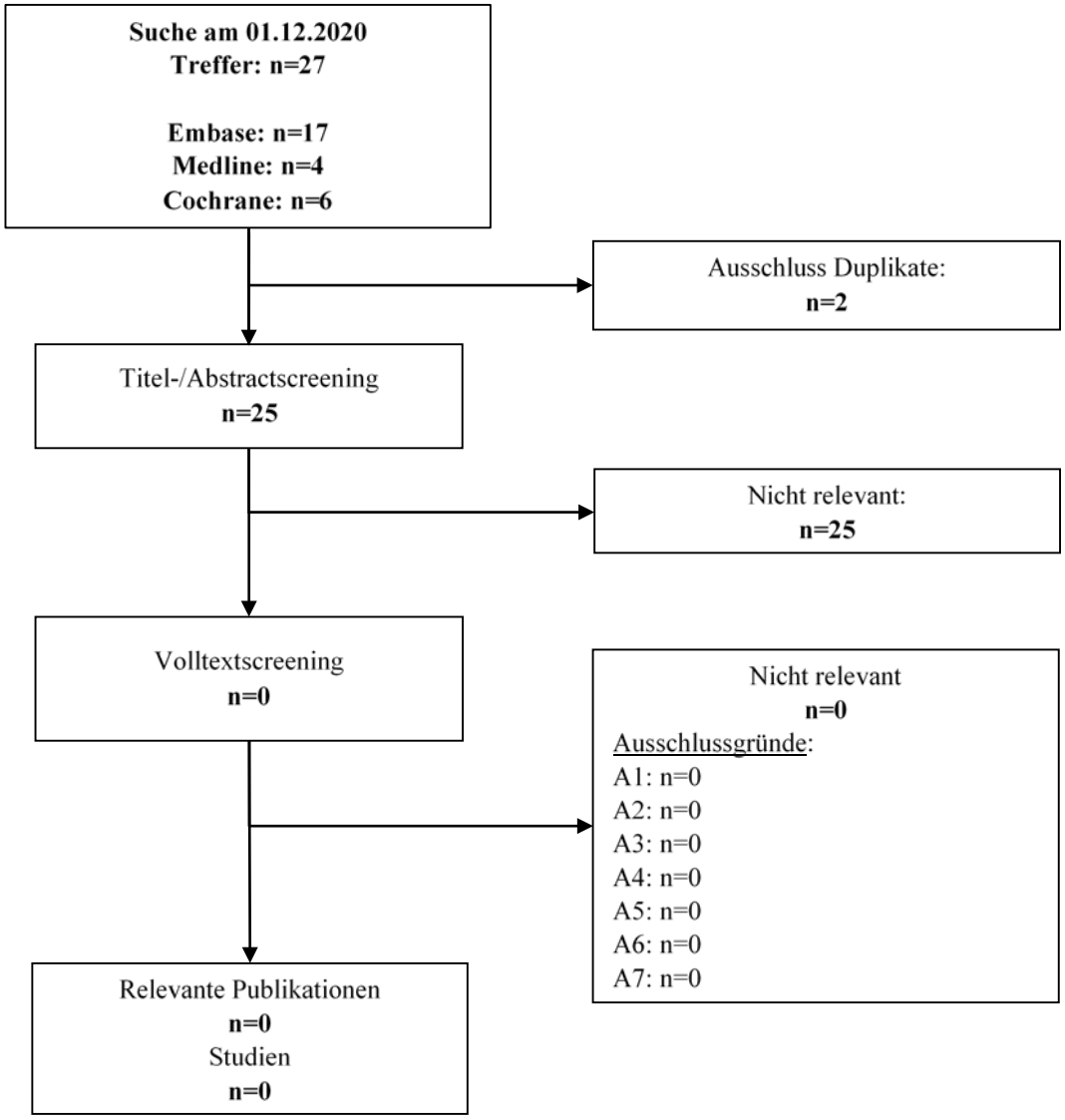


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)**
SELECT-PsA 1 (M15-572)	Clinicaltrials.gov (NCT03104400) (196) EudraCT (2016-004130-24) (197) ICTRP (NCT03104400) (198)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Die Studienregistersuche ergab eine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt: die Studie SELECT-PsA 1 (M15-572) für Population A.

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.

Stand der Information ist der 01. Dezember 2020.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). 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 bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
nicht zutreffend	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Stand der Information ist der 01. Dezember 2020.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 Zwischenzeilenüberschriften 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 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
SELECT-PsA 2 (M15-554)[e]	ja	ja	nein	ja (191, 192)	ja (199-202)	ja (193)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
SELECT-PsA 1 (M15-572)	ja	ja	nein	ja (190, 203)	ja (196-198)	nein

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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (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.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
e: Die Studie ist nicht relevant für die Ableitung eines Zusatznutzens, wird aber ergänzend dargestellt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Population A wurde in den Recherchen eine RCT identifiziert, die die beschriebenen Einschlusskriterien erfüllt: SELECT-PsA 1. Diese Studie wird daher für die Nutzenbewertung von Upadacitinib gegenüber der ZVT herangezogen.

Für die Population B wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten, direktvergleichenden RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT identifiziert.

Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten, placebokontrollierten Phase-III-Studie SELECT-PsA 2 werden zur Beschreibung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Upadacitinib in Abschnitt 4.3.1.3 ergänzend dargestellt.

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-14: 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/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
SELECT-PsA 1	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit mindestens einem nicht-biologischen DMARD gezeigt haben	Upadacitinib 15 mg QD (n = 430) Upadacitinib[a] 30 mg QD (n = 423) Adalimumab 40 mg eow (n = 429) Placebo[a], Wechsel auf Upadacitinib 15 mg nach 24 Wochen (n = 211) Placebo[a], Wechsel auf Upadacitinib 30 mg nach 24 Wochen (n = 212) Patienten aller Studienarme führten ihre Basistherapie mit nicht-biologischem DMARD (MTX, SSZ, LEF, Apremilast, HCQ, Bucillamin, Iguratimod) während der Studie fort.	Screening: 56 Tage Behandlung: In der ersten Periode erfolgte die Behandlung über 56 Wochen und wird in der zweiten Periode bis zu 5 Jahren fortgesetzt Studiendauer: 04/2017 – laufend 1. Datenschnitt: 13.12.2019 (24 Wochen) 2. Datenschnitt: 24.07.2020 (56 Wochen) Finaler Datenschnitt zu Studienende	International (Argentinien, Australien, Belgien, Bosnien-Herzegowina, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Deutschland, Estland, Griechenland, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Polen, Portugal, Puerto Rico, Russland, Schweiz, Serbien, Singapur, Slowakei, Slowenien, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika, Vereintes Königreich, Weißrussland) 04/2017 – laufend	<u>Primärer Endpunkt</u>: Anteil der Patienten mit einem ACR20 Therapieansprechen zu Woche 12 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> • Domänenübergreifende Krankheitsaktivität • Krankheitsaktivität • Gelenksymptomatik • Enthesitis und Daktylitis • Hautsymptomatik • Axiale Beteiligung • Körperlicher Funktionsstatus • Morgensteifigkeit • Schmerz • Fatigue

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität • Allgemeiner Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit
SELECT-PsA 2	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit mindestens einem biologischen DMARD gezeigt haben	Upadacitinib 15 mg QD (n = 211) Upadacitinib 30 mg QD (n = 219) Placebo, Wechsel auf Upadacitinib 15 mg nach 24 Wochen (n = 106) Placebo, Wechsel auf Upadacitinib 30 mg nach 24 Wochen (n = 106) Patienten aller Studienarme führten ihre Basistherapie mit nicht-biologischem DMARD (MTX, SSZ, LEF, Apremilast, HCQ,	Screening: 56 Tage Behandlung: In der ersten Periode erfolgte die Behandlung über 56 Wochen und wird in der zweiten Periode bis zu 5 Jahren fortgesetzt Studiendauer: 05/2017 – laufend 1. Datenschnitt: 09.10.2019 (24 Wochen) 2. Datenschnitt: 21.05.2020 (56 Wochen)	International (Belgien, Brasilien, Chile, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Portugal, Puerto Rico, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika, Vereintes Königreich) 04/2017 – laufend	<u>Primärer Endpunkt</u>: Anteil der Patienten mit einem ACR20 Therapieansprechen zu Woche 12 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> • Domänenübergreifende Krankheitsaktivität • Krankheitsaktivität • Gelenksymptomatik • Enthesitis und Daktylitis • Hautsymptomatik

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			Bucillamin, Iguratimod) während der Studie fort.	Finaler Datenschnitt zu Studienende		• Axiale Beteiligung • Körperlicher Funktionsstatus • Morgen-steifigkeit • Schmerz • Fatigue • Patientenberich-tete globale Krankheits-aktivität • Allgemeiner Gesundheits-zustand • Gesundheits-bezogene Lebensqualität • Verträglichkeit

a: Dieser Arm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Weiteren nicht mehr betrachtet.

ACR: American College of Rheumatology; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; eow: every other week; HCQ: Hydroxychloroquin; LEF: Leflunomid; MTX: Methotrexat; QD: einmal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSZ: Sulfasalazin

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Interventionsarm**	**Vergleichsarm**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
SELECT-PsA 1	Upadacitinib 15 mg p.o. QD + Placebo zu Adalimumab s.c. eow	Placebo zu Upadacitinib p.o. QD + Adalimumab 40 mg s.c. eow	• Patienten mussten vor Studieneinschluss auf mindestens ein nicht-biologisches DMARD ein unzureichendes Ansprechen gezeigt haben. • Eine aktuelle Behandlung mit einem nicht-biologischen DMARD wurde nicht vorausgesetzt, eine begleitende Behandlung mit bis zu zwei nicht-biologischen DMARDs war möglich. • Die begleitende Therapie mit einem nicht-biologischen DMARD musste mindestens zwölf Wochen vor Baseline begonnen haben. Innerhalb der vier Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation musste die Dosierung stabil sein und die Patienten führten die Behandlung wie in den vier Wochen vor Studieneinschluss fort. Änderungen der Dosierung wurden nur aus Verträglichkeits- oder Sicherheitsgründen vorgenommen. • Bei Patienten, die zu Woche 16 kein ausreichendes Ansprechen zeigten, konnte im Rahmen der Einschlusskriterien die Hintergrundtherapie entsprechend des Studienprotokolls angepasst werden.
SELECT-PsA 2	Upadacitinib 15 mg p.o. QD	Placebo zu Upadacitinib p.o. QD	• Patienten mussten vor Studieneinschluss auf mindestens ein biologisches DMARD ein unzureichendes Ansprechen gezeigt haben. • Eine aktuelle Behandlung mit einem nicht-biologischen DMARD wurde nicht vorausgesetzt, eine begleitende Behandlung mit bis zu zwei nicht-biologischen DMARDs war möglich. • Die begleitende Therapie mit einem nicht-biologischen DMARD musste mindestens zwölf Wochen vor Baseline begonnen haben. Innerhalb der vier Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation musste die Dosierung stabil sein und die Patienten führten die Behandlung wie in den vier Wochen vor Studieneinschluss fort. Änderungen der Dosierung wurden nur aus

Studie	Interventionsarm	Vergleichsarm	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			Verträglichkeits- oder Sicherheitsgründen vorgenommen. • Bei Patienten, die zu Woche 16 kein ausreichendes Ansprechen zeigten, konnte im Rahmen der Einschlusskriterien die Hintergrundtherapie entsprechend des Studienprotokolls angepasst werden.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; eow: every other week; p.o.: peroral; QD: einmal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

Population A – SELECT-PsA 1

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Labelpopulation – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	SELECT-PsA 1	
	Upadacitinib **N = 355**	**Adalimumab** **N = 352**
Geschlecht, n (%)		
weiblich	199 (56,1)	179 (50,9)
männlich	156 (43,9)	173 (49,1)
Alter, Jahre		
n (fehlende)	355 (0)	352 (0)
MW (SD)	51,23 (12,35)	50,97 (12,10)

Merkmal	SELECT-PsA 1	
	Upadacitinib N = 355	**Adalimumab N = 352**
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	304 (85,6)	297 (84,4)
≥ 65 – < 75 Jahre	42 (11,8)	49 (13,9)
≥ 75 Jahre	9 (2,5)	6 (1,7)
Gewicht, kg		
n (fehlende)	355 (0)	352 (0)
MW (SD)	84,51 (19,15)	88,35 (22,08)
BMI, kg/m²		
n (fehlende)	355 (0)	352 (0)
MW (SD)	30,04 (6,45)	30,75 (7,29)
BMI, n (%)		
< 25 kg/m²	75 (21,1)	77 (21,9)
≥ 25 kg/m²	280 (78,9)	275 (78,1)
Abstammung, n (%)		
weiß	325 (91,5)	313 (88,9)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,3)	2 (0,6)
indianisch/Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	2 (0,6)
hawaiianisch/pazifisch	0 (0,0)	1 (0,3)
asiatisch	24 (6,8)	29 (8,2)
verschiedene	5 (1,4)	5 (1,4)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	61 (17,2)	63 (17,9)
Westeuropa oder Ozeanien	44 (12,4)	34 (9,7)
Osteuropa	178 (50,1)	162 (46,0)
Lateinamerika	39 (11,0)	52 (14,8)
Asien	20 (5,6)	26 (7,4)
andere	13 (3,7)	15 (4,3)
Raucherstatus, n (%)		
Raucher	65 (18,3)	77 (21,9)
Ex-Raucher	65 (18,3)	66 (18,8)
Nichtraucher	225 (63,4)	209 (59,4)
Alkoholkonsum, n (%)		
momentan	132 (37,2)	148 (42,0)
früher	24 (6,8)	19 (5,4)
nie	198 (55,8)	185 (52,6)
unbekannt	1 (0,3)	0 (0,0)

Merkmal	SELECT-PsA 1	
	Upadacitinib N = 355	**Adalimumab N = 352**
Population: Full Analysis Set BMI: body mass index; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Labelpopulation – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	SELECT-PsA 1	
	Upadacitinib N = 355	**Adalimumab N = 352**
Dauer der PsA-Symptome, Jahre		
n (fehlende)	355 (0)	351 (1)
MW (SD)	9,15 (8,75)	8,70 (8,50)
Dauer der PsA-Diagnose, n (%)		
≤ 5 Jahre	216 (60,8)	216 (61,4)
> 5 – ≤ 10 Jahre	68 (19,2)	81 (23,0)
> 10 Jahre	71 (20,0)	55 (15,6)
Dauer der PsA-Diagnose, Jahre		
n (fehlende)	355 (0)	352 (0)
MW (SD)	6,20 (7,51)	5,66 (6,82)
Rheumafaktor, n (%)		
positiv	12 (3,4)	10 (2,8)
negativ	343 (96,6)	342 (97,2)
Anti-CCP, n (%)		
positiv	9 (2,5)	8 (2,3)
negativ	345 (97,2)	344 (97,7)
unbekannt	1 (0,3)	0 (0,0)
hsCRP, n (%)		
≤ ULN	89 (25,1)	102 (29,0)
> ULN	266 (74,9)	250 (71,0)
hsCRP, mg/l		
n (fehlende)	355 (0)	352 (0)
MW (SD)	11,35 (15,28)	10,65 (15,11)
TJC68		
n (fehlende)	355 (0)	352 (0)
MW (SD)	20,41 (14,53)	19,86 (13,84)

Merkmal	SELECT-PsA 1	
	Upadacitinib N = 355	**Adalimumab N = 352**
SJC66		
n (fehlende)	355 (0)	352 (0)
MW (SD)	11,80 (9,50)	11,59 (8,96)
PhysGADA, NRS 0 – 10		
n (fehlende)	355 (0)	352 (0)
MW (SD)	6,72 (1,59)	6,53 (1,63)
Pain, NRS 0 – 10		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	6,20 (2,05)	6,00 (2,11)
PtGADA, NRS 0 – 10		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	6,61 (2,03)	6,39 (2,01)
HAQ-DI, n (%)		
≥ 0,35	312 (87,9)	319 (90,6)
< 0,35	39 (11,0)	33 (9,4)
unbekannt	4 (1,1)	0 (0,0)
HAQ-DI		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	1,16 (0,63)	1,12 (0,63)
Psoriasis BSA, n (%)		
< 3 %	172 (48,5)	171 (48,6)
≥ 3 %	183 (51,5)	181 (51,4)
Psoriasis BSA (Patienten mit > 0 %), %		
n (fehlend)	329 (0)	327 (0)
MW (SD)	8,81 (15,68)	8,79 (14,51)
sIGA		
0	25 (7,0)	26 (7,4)
1	59 (16,6)	54 (15,3)
2	146 (41,1)	148 (42,0)
3	107 (30,1)	108 (30,7)
4	18 (5,1)	16 (4,5)
PASI (Patienten mit Psoriasis BSA > 3 %)		
n (fehlende)	183 (0)	181 (0)
MW (SD)	10,28 (10,29)	9,93 (8,90)
ESR		
n (fehlende)	355 (0)	352 (0)
MW (SD)	31,48 (20,44)	30,96 (22,19)

Merkmal	SELECT-PsA 1	
	Upadacitinib N = 355	Adalimumab N = 352
PASDAS		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	6,32 (1,04)	6,14 (1,02)
DAPSA		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	56,30 (28,79)	54,50 (29,31)
LDI, n (%)		
> 0	113 (31,8)	99 (28,1)
= 0	242 (68,2)	253 (71,9)
LDI[a]		
n (fehlende)	113 (0)	99 (0)
MW (SD)	91,25 (109,43)	91,71 (133,24)
Total dactylitis count[a]		
n (fehlende)	113 (0)	99 (0)
MW (SD)	3,21 (2,93)	3,03 (3,45)
Total enthesitis count, n (%)		
> 0	272 (76,6)	269 (76,4)
= 0	83 (23,4)	83 (23,6)
Total enthesitis count[a]		
n (fehlende)	272 (0)	269 (0)
MW (SD)	5,84 (4,41)	5,52 (4,20)
SPARCC enthesitis index, n (%)		
> 0	268 (75,5)	261 (74,1)
= 0	87 (24,5)	91 (25,9)
SPARCC enthesitis index[a]		
n (fehlende)	268 (0)	261 (0)
MW (SD)	5,34 (3,93)	5,06 (3,72)
LEI, n (%)		
> 0	221 (62,3)	215 (61,1)
= 0	134 (37,7)	137 (38,9)
LEI[a]		
n (fehlende)	221 (0)	215 (0)
MW (SD)	2,59 (1,52)	2,52 (1,46)
DAS28-CRP		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	4,96 (1,05)	4,90 (1,05)

Merkmal	SELECT-PsA 1	
	Upadacitinib N = 355	Adalimumab N = 352
DAS28-ESR		
n (fehlende)	350 (5)	352 (0)
MW (SD)	5,49 (1,19)	5,44 (1,20)
Psoriatische Spondylitis, n (%)		
ja	113 (31,8)	102 (29,0)
nein	242 (68,2)	250 (71,0)
ASDAS[b]		
n (fehlende)	112 (1)	101 (1)
MW (SD)	3,47 (0,94)	3,28 (0,94)
BASDAI[b]		
n (fehlende)	112 (1)	101 (1)
MW (SD)	5,99 (2,05)	5,82 (2,12)
Morgensteifigkeit gesamt, 0 – 10		
n (fehlende)	349 (6)	351 (1)
MW (SD)	5,61 (2,55)	5,22 (2,64)
Schwere der Morgensteifigkeit, 0 – 10		
n (fehlende)	349 (6)	351 (1)
MW (SD)	6,19 (2,66)	5,81 (2,78)
Dauer der Morgensteifigkeit, 0 – 10		
n (fehlende)	349 (6)	351 (1)
MW (SD)	5,03 (3,05)	4,62 (3,00)
SAPS		
n (fehlende)	350 (5)	352 (0)
MW (SD)	45,77 (27,30)	43,38 (25,31)
FACIT-F		
n (fehlende)	350 (5)	352 (0)
MW (SD)	28,96 (11,98)	29,43 (11,30)
EQ-5D (VAS), mm		
n (fehlende)	349 (6)	351 (1)
MW (SD)	53,53 (21,67)	53,62 (21,15)
EQ-5D Index		
n (fehlende)	349 (6)	351 (1)
MW (SD)	0,59 (0,25)	0,62 (0,24)
SF-36 PCS		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	34,76 (7,20)	35,62 (8,10)

Merkmal	SELECT-PsA 1	
	Upadacitinib N = 355	**Adalimumab N = 352**
SF-36 MCS		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	44,55 (11,53)	44,88 (10,84)
SF-6D HI		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	0,57 (0,10)	0,58 (0,10)
SF-36 Domäne: körperliche Funktionsfähigkeit		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	35,82 (9,02)	36,47 (9,72)
SF-36 Domäne: körperliche Rollenfunktion		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	35,90 (7,80)	36,91 (8,65)
SF-36 Domäne: körperliche Schmerzen		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	35,48 (6,92)	36,37 (7,23)
SF-36 Domäne: allgemeine Gesundheitswahrnehmung		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	38,57 (8,49)	38,51 (7,86)
SF-36 Domäne: Vitalität		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	42,04 (9,76)	42,65 (9,51)
SF-36 Domäne: soziale Funktionsfähigkeit		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	39,84 (10,41)	41,56 (9,72)
SF-36 Domäne: emotionale Rollenfunktion		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	41,05 (11,13)	41,03 (11,27)
SF-36 Domäne: psychisches Wohlbefinden		
n (fehlende)	351 (4)	352 (0)
MW (SD)	42,68 (10,83)	42,87 (10,43)

Merkmal	SELECT-PsA 1	
	Upadacitinib N = 355	**Adalimumab N = 352**
a: Patienten mit Werten zu Baseline > 0 b: Patienten mit psoriatischer Spondylitis zu Baseline Population: Full Analysis Set ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BSA: body surface area; CCP: zyklische citrullinierte Peptide; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DAS: disease activity score; EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; LDI: Leeds dactylitis index; LEI: Leeds enthesitis index; MCS: mental health component summary score; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRS: numerical rating scale; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary score; PhysGADA: Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt; PsA: Psoriasis-Arthritis; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SD: Standardabweichung; SF 36: short form – 36; SF-6D HI: short form-6 dimensions health utility index; sIGA: static investigator global assessment; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 66 Gelenken); SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 68 Gelenken); ULN: obere Normgrenze; VAS: visuelle Analogskala		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Labelpopulation – Medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SELECT-PsA 1	
Merkmal	**Upadacitinib N = 355**	**Adalimumab N = 352**
Anzahl vorangegangener csDMARD-Therapien, n (%)		
0	1 (0,3)	2 (0,6)
1	260 (73,2)	265 (75,3)
2	68 (19,2)	69 (19,6)
≥ 3	26 (7,3)	16 (4,5)
aktuelle csDMARD-Therapie, n (%)		
ja	279 (78,6)	269 (76,4)
nein	76 (21,4)	83 (23,6)
NSAID zu Baseline, n (%)		
ja	214 (60,3)	224 (63,6)
nein	141 (39,7)	128 (36,4)
Kortikosteroide zu Baseline, n (%)		
ja	59 (16,6)	61 (17,3)
nein	296 (83,4)	291 (82,7)

	SELECT-PsA 1	
Merkmal	**Upadacitinib N = 355**	**Adalimumab N = 352**
Population: Full Analysis Set csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-19: Behandlungsdauer (Wochen) in der RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten mit zulassungskonformer Behandlung

	Upadacitinib N = 355	**Adalimumab N = 352**
Periode 1 (Randomisierung bis Visite zu Woche 56)		
n (fehlende)	355 (0)	351 (1)
MW (SD)	51,73 (12,84)	50,68 (13,57)
Median	56,1	56,1
Min – Max	0,29 – 68,00	0,29 – 62,14
Population: Full Analysis Set Behandlungsdauer für die Studienmedikation ist definiert als Tag der letzten Dosis – Tag der ersten Dosis + 1 im Upadacitinib-Arm bzw. + 14 im Adalimumab-Arm. MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit nicht fehlenden Werten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-20: Anzahl der Patienten mit Kriterium zur Anpassung der Hintergrundtherapie in der RCT SELECT-PsA 1

	Upadacitinib N = 355 n (%)	**Adalimumab N = 352 n (%)**
Kriterium erfüllt zu Woche 16	27 (7,6)	36 (10,2)
Kriterium erfüllt zu Woche 16 und Abbruch der Studienbehandlung	5 (1,4)	13 (3,7)
Population: Full Analysis Set N: Anzahl Patienten in der Zielpopulation; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-21: Patientenstatus in der RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SELECT-PsA 1	
	Upadacitinib N = 355 n (%)	**Adalimumab N = 352 n (%)**
Patienten mit Abbruch der Studienmedikation bis Woche 56	50 (14,1)	61 (17,3)
UE	15 (4,2)	21 (6,0)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	18 (5,1)	16 (4,5)
Lost to follow-up	7 (2,0)	3 (0,9)
fehlende Wirksamkeit	6 (1,7)	16 (4,5)
andere	4 (1,1)	5 (1,4)
Patienten mit Abbruch der Studie bis Woche 56	37 (10,4)	47 (13,4)
UE	6 (1,7)	9 (2,6)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	19 (5,4)	24 (6,8)
Lost to follow-up	7 (2,0)	3 (0,9)
fehlende Wirksamkeit	0 (0)	6 (1,7)
logistische Einschränkungen durch COVID-19	1 (0,3)	0 (0)
andere	4 (1,1)	5 (1,4)

Population: Full Analysis Set
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Studiendesign der RCT SELECT-PsA 1

Bei der Studie SELECT-PsA 1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Upadacitinib (15 mg und 30 mg) im Vergleich zu Placebo oder Adalimumab (40 mg) untersucht. Die Studie wurde bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer aktiver PsA mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit mindestens einem csDMARD durchgeführt. Die Symptome, die zur Diagnose der PsA führten, mussten bereits mindestens sechs Monate vor Screening Visite aufgetreten sein. In die Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschlossen,

- die ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzhafte Gelenke aufwiesen,
- eine Diagnose einer aktiven Plaque Psoriasis oder Vorgeschichte einer Plaque Psoriasis hatten,
- sowie einen hsCRP-Wert > ULN aufwiesen oder ≥ 1 Knochenerosion im Röntgen zeigten.
- Das unzureichende Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie entspricht einer unzureichenden Wirksamkeit der Therapie nach mindestens 12 Wochen Behandlung mit einem vorherigen oder aktuellen nicht-biologischen DMARD.

Die Patienten setzten entsprechend dem Studienprotokoll eine laufende Hintergrundtherapie mit bis zu zwei nicht-biologischen DMARDs fort.

Die untersuchte Population entspricht den Patienten der Population A, also Patienten für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist.

Insgesamt wurden 1.705 Patienten in der Studie SELECT-PsA 1 in einem Verhältnis von 2:2:2:1:1 in die fünf Behandlungsarme randomisiert (Upadacitinib: 15 mg N = 430, 30 mg N = 423; Adalimumab: N = 429; Placebo: N = 211 bzw. N = 212, Wechsel nach 24 Wochen zu Upadacitinib 15 mg bzw. 30 mg). Bis auf einen Patienten im Upadacitinib-Arm mit 15 mg erhielten alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation.

Die Dauer der Studie betrug in der ersten Periode 56 Wochen, wobei die Behandlung der Patienten in den beiden Placebo-Armen nach 24 Wochen auf Upadacitinib entsprechend der Randomisierung in der Dosierung 15 mg oder 30 mg umgestellt wurde. Die Studie wurde in der zweiten Periode bis Woche 260 fortgesetzt. Datenschnitte wurden zum Ende der placebokontrollierten Phase nach Woche 24 und zum Ende der ersten Periode nach Woche 56 durchgeführt. Nach Abschluss der zweiten Periode ist der finale Datenschnitt geplant. Die erste Periode der Studie ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen, die zweite Periode ist noch laufend. Zum dargestellten Hauptdatenschnitt war Periode 1 beendet, d. h. Patienten und Behandler waren zum letzten berichteten Beobachtungszeitpunkt noch verblindet. Die Placebo-Arme der SELECT-PsA 1 sind für die Nutzenbewertung nicht relevant und werden daher im Weiteren nicht mehr betrachtet. Der Upadacitinib-Arm mit der Dosierung von 30 mg wird ebenfalls nicht weiter betrachtet, da die Zulassung von Upadacitinib für die PsA diese Dosierung nicht umfasst.

Für die Nutzenbewertung sind damit zwei Studienarme relevant: der Interventionsarm, in dem Patienten Upadacitinib in der Dosierung 15 mg erhielten sowie der aktive Vergleichsarm mit Adalimumab. Laufende Hintergrundtherapien zu Studienbeginn mit bis zu zwei nicht-biologischen DMARDs wurden gemäß Studienprotokoll fortgeführt.

Die Darstellung der für die Nutzenbewertung relevanten Population sowie der Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß der Fachinformation von Upadacitinib und der Festlegung der ZVT. Damit entspricht die Labelpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung der Zulassung von Upadacitinib. Das FAS der Labelpopulation umfasst 355 Patienten im Upadacitinib-Arm und 352 Patienten im Adalimumab-Arm. Das Safety Analysis Set ist identisch zum FAS, da alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung behandelt wurden.

Zu Woche 16 kann bei Patienten ohne Ansprechen (definiert als solche Patienten, die keine 20%ige Verbesserung im TJC und SJC zu Woche 12 und 16 erreichen) eine Anpassung der Hintergrundtherapie erfolgen; diese umfasst die Initiierung oder Anpassung von nicht-biologischen DMARDs, NSAIDs, Schmerzmitteln sowie oralen Kortikosteroiden. Außerdem konnte eine Kortikosteroidinjektion in ein peripheres Gelenk, einen Triggerpunkt, einen Tenderpunkt, eine Bursa oder eine Enthese erfolgen. Insgesamt durften die Patienten maximal

zwei nicht-biologische DMARDs mit Ausnahme der Kombination von MTX + Leflunomid erhalten. Das therapeutische Vorgehen in der SELECT-PsA 1 entsprach damit, bezogen auf die Anpassung der Therapie bei Nichtansprechen dem in der Versorgung üblichen Vorgehen für die Behandlung von Patienten mit PsA. Der Anteil der Patienten, die dieses Kriterium erfüllen, war in beiden Behandlungsarmen moderat. Im Upadacitinib-Arm waren es 27 Patienten (7,6 %) und im Adalimumab-Arm 36 Patienten (10,2 %), die das Kriterium zur Anpassung der Hintergrundtherapie zu Woche 16 erfüllten.

Charakterisierung der Labelpopulation für RCT SELECT-PsA 1

Bezüglich der demografischen Charakteristika der Patienten waren die beiden Behandlungsarme der Studie SELECT-PsA 1 vergleichbar. Das durchschnittliche Alter in beiden Behandlungsarmen war ähnlich und lag bei 51,23 Jahren im Upadacitinib-Arm und 50,97 Jahren im Adalimumab-Arm. Im Upadacitinib-Arm waren 56,1 % der Patienten weiblich, im Adalimumab-Arm waren es 50,9 %. Das durchschnittliche Gewicht lag bei 84,51 kg und 88,35 kg in den beiden Behandlungsarmen. Jeweils 78,9 % und 78,1 % der Patienten wiesen einen BMI von ≥ 25 kg/m² auf. Der größte Anteil (91,5 % und 88,9 %) der Patienten in dieser Studie war weiß. Es wurden Patienten aus Osteuropa (50,1 % und 46,0 %), Lateinamerika (11,0 % und 14,8 %), Nordamerika (17,2 % und 17,9 %), Westeuropa und Ozeanien (12,4 % und 9,7 %) und Asien (5,6 % und 7,4 %) sowie wenige Patienten aus weiteren Regionen eingeschlossen (jeweils ca. 4 %). Der Anteil der Raucher lag im Upadacitinib-Arm bei 18,3 % und im Adalimumab-Arm bei 21,9 %.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren die Behandlungsarme konsistent. Die durchschnittliche Dauer der Krankheitssymptome war mit 9,15 Jahren im Upadacitinib-Arm und 8,70 Jahren im Adalimumab-Arm vergleichbar. Die Krankheitsdauer war bei 60,8 % der Patienten im Upadacitinib-Arm fünf Jahre und weniger, bei 19,2 % war sie fünf bis zehn Jahre und bei 20,0 % lag sie bei zehn Jahren und darüber. Im Adalimumab-Arm verteilte sich dies im Wesentlichen ähnlich mit 61,4 % der Patienten mit einer Erkrankungsdauer von fünf Jahren und weniger, 23,0 % von fünf bis zehn Jahren und 15,6 % von zehn Jahren und darüber. Der Rheumafaktor war in beiden Behandlungsarmen mit jeweils ca. 97 % bei dem überwiegenden Teil der Patienten negativ. Ein negativer Anti-CCP-Wert lag im Upadacitinib-Arm bei ca. 97 % der Patienten und im Adalimumab-Arm bei ca. 98 % der Patienten vor. Einen hsCRP-Wert über dem oberen Normalwert von 2,87 mg/l wiesen 74,9 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und 71,0 % der Patienten im Adalimumab-Arm auf. In beiden Studienarmen wiesen die Patienten eine hohe Krankheitsaktivität mit schwerer Symptomatik zu Baseline auf, gemessen mit dem DAPSA (mittlere Baselinewerte von 56,30 bzw. 54,50 im Upadacitinib- bzw. Adalimumab-Arm) und PASDAS (mittlere Werte von 6,32 bzw. 6,14 im Upadacitinib- bzw. Adalimumab-Arm). Die Erkrankung zeigt sich auch in den unterschiedlichen Manifestationen der PsA wie z. B. muskuloskelettale Symptome, Hautbefall, Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomen in weiteren relevanten Krankheitsdomänen. So hatten 62,3 % bzw. 61,1 % der Patienten im Upadacitinib- bzw. Adalimumab-Arm eine Enthesitis zu Studienbeginn und der mittlere LEI lag hier bei 2,59 bzw. 2,52, was eine hohe Krankheitslast und -schwere verdeutlicht. In beiden Behandlungsgruppen finden sich vergleichbar viele Patienten mit axialer Beteiligung (31,8 % im Upadacitinib-Arm und 29,0 % im Adalimumab-

Arm). Im Mittel hatten diese Patienten eine hohe Krankheitsaktivität bezogen auf die axiale Manifestation der Erkrankung (mittlerer ASDAS von 3,47 bzw. 3,28 zu Baseline im Upadacitinib- bzw. Adalimumab-Arm und mittlerer BASDAI von 5,99 bzw. 5,82 im Upadacitinib- bzw. Adalimumab-Arm).

Hinsichtlich der Anzahl vorangegangener Therapien mit csDMARDs sind die beiden Behandlungsarme weitgehend vergleichbar: Im Upadacitinib-Arm hatten 73,2 % der Patienten eine vorangegangene Therapie, im Adalimumab-Arm waren es 75,3 %. Zwei vorangegangene Therapien mit csDMARDs erhielten 19,2 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und 19,6 % der Patienten im Adalimumab-Arm. Mit drei oder mehr vorangegangenen Therapien mit csDMARDs wurden 7,3 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und 4,5 % der Patienten im Adalimumab-Arm behandelt. Der Anteil der Patienten, die zusätzlich zur Studienmedikation mit einer csDMARD-Therapie behandelt wurden lag im Upadacitinib-Arm bei 78,6 %, im Adalimumab-Arm lag der Anteil bei 76,4 %. Der Anteil der Patienten, die NSAIDs zu Baseline einnahmen, lag im Upadacitinib-Arm bei 60,3 %, im Adalimumab-Arm bei 63,6 %. Außerdem wurden 16,6 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und 17,3 % der Patienten im Adalimumab-Arm zu Baseline mit Kortikosteroiden behandelt.

Insgesamt ist von einer guten Vergleichbarkeit der beiden Studienarme auszugehen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SELECT-PsA 1 wurde weltweit, u .a. an deutschen Studienzentren, durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu 90,2 % aus weißen Studienteilnehmern. Aufgrund der Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation im Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die in der Studie SELECT-PsA 1 beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, die einer Übertragbarkeit widersprechen würden. Zudem ergaben die durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie SELECT-PsA 1 keine Effektmodifikation durch den Faktor „Region“ (Tabelle 4-130). Auch die EMA bestätigte im Rahmen der Zulassung die externe Validität der Zulassungsstudien von Upadacitinib im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der europäischen und nicht europäischen Patienten (204).

Population B – SELECT-PsA 2

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SELECT-PsA 2	
Merkmal	**Upadacitinib N = 211**	**Placebo N = 212**
Alter, Jahre		
n (fehlende)	211 (0)	212 (0)
MW (SD)	53,0 (12,02)	54,1 (11,53)
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	174 (82,5)	170 (80,2)
≥ 65 – < 75 Jahre	31 (14,7)	37 (17,5)
≥ 75 Jahre	6 (2,8)	5 (2,4)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	113 (53,6)	120 (56,6)
männlich	98 (46,4)	92 (43,4)
Gewicht, kg		
n (fehlende)	211 (0)	212 (0)
MW (SD)	89,3 (23,56)	90,0 (23,02)
BMI, kg/m²		
n (fehlende)	211 (0)	211 (1)
MW (SD)	31,5 (7,37)	31,8 (7,47)
BMI, n (%)		
< 25 kg/m²	40 (19,0)	39 (18,4)
≥ 25 kg/m²	171 (81,0)	172 (81,1)
unbekannt	0 (0)	1 (0,5)
Abstammung, n (%)		
weiß	183 (86,7)	186 (87,7)
schwarz oder afroamerikanisch	5 (2,4)	7 (3,3)
indianisch/Ureinwohner Alaskas	3 (1,4)	0
hawaiianisch/pazifisch	1 (0,5)	1 (0,5)
asiatisch	19 (9,0)	17 (8,0)
verschiedene	0	1 (0,5)
Raucherstatus, n (%)		
Raucher	56 (26,5)	49 (23,1)
Ex-Raucher	56 (26,5)	54 (25,5)
Nichtraucher	99 (46,9)	109 (51,4)
Alkoholkonsum, n (%)		
momentan	106 (50,2)	114 (53,8)
früher	22 (10,4)	18 (8,5)

	SELECT-PsA 2	
Merkmal	**Upadacitinib N = 211**	**Placebo N = 212**
nie	83 (39,3)	80 (37,7)

Population: Full Analysis Set

BMI: body mass index; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SELECT-PsA 2	
Merkmal	**Upadacitinib N = 211**	**Placebo N = 212**
Dauer der Erkrankung, Jahre		
n (fehlende)	211 (0)	212 (0)
MW (SD)	9,6 (8,36)	11,0 (10,33)
Dauer der Symptome, Jahre		
n (fehlende)	211 (0)	209 (3)
MW (SD)	12,2 (8,81)	14,6 (11,70)
Rheumafaktor, n (%)		
positiv	11 (5,2)	6 (2,8)
negativ	200 (94,8)	206 (97,2)
Anti-CCP, n (%)		
positiv	7 (3,3)	10 (4,7)
negative	203 (96,2)	202 (95,3)
unbekannt	1 (0,5)	0
hsCRP, n (%)		
≤ ULN	85 (40,3)	91 (42,9)
> ULN	126 (59,7)	121 (57,1)
hsCRP, mg/l		
n (fehlende)	211 (0)	212 (0)
MW (SD)	11,16 (18,55)	10,40 (18,46)
TJC68		
n (fehlende)	211 (0)	212 (0)
MW (SD)	24,9 (17,27)	25,3 (17,62)
SJC66		
n (fehlende)	211 (0)	212 (0)
MW (SD)	11,3 (8,19)	12,0 (8,85)

	SELECT-PsA 2	
Merkmal	**Upadacitinib N = 211**	**Placebo N = 212**
PhysGADA, NRS 0 – 10		
n (fehlende)	211 (0)	212 (0)
MW (SD)	6,5 (1,80)	6,5 (1,76)
Schmerz, NRS 0 – 10		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	6,4 (2,13)	6,6 (2,12)
PtGADA, NRS 0 – 10		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	6,8 (1,91)	6,8 (2,04)
HAQ-DI, n (%)		
≥ 0,35	184 (87,2)	184 (86,8)
< 0,35	24 (11,4)	25 (11,8)
unbekannt	3 (1,4)	3 (1,4)
HAQ-DI		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	1,10 (0,61)	1,23 (0,69)
Psoriasis BSA, n (%)		
< 3 %	81 (38,4)	81 (38,2)
≥ 3 %	130 (61,6)	131 (61,8)
Psoriasis BSA (Patienten mit > 0 %), %		
n	202	198
MW (SD)	9,95 (15,73)	12,76 (18,39)
PASI (Patienten mit Psoriasis BSA > 3 %)		
n (fehlende)	130 (0)	131 (0)
MW (SD)	10,13 (9,20)	11,68 (11,43)
sIGA		
0	9 (4,3)	17 (8,0)
1	31 (14,7)	32 (15,1)
2	82 (38,9)	59 (27,8)
3	78 (37,0)	88 (41,5)
4	11 (5,2)	16 (7,5)
ESR		
n (fehlende)	211 (0)	210 (2)
MW (SD)	30,21 (23,15)	29,53 (23,03)
PASDAS		
n (fehlende)	207 (4)	209 (3)
MW (SD)	6,26 (1,07)	6,38 (1,22)

	SELECT-PsA 2	
Merkmal	**Upadacitinib N = 211**	**Placebo N = 212**
DAPSA		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	60,82 (31,04)	61,20 (32,63)
LDI, n (%)		
> 0	55 (26,1)	64 (30,2)
= 0	156 (73,9)	148 (69,8)
LDI[a]		
n (fehlende)	55 (0)	64 (0)
MW (SD)	96,27 (97,87)	124,19 (178,76)
Total dactylitis count[a]		
n (fehlende)	55 (0)	64 (0)
MW (SD)	3,8 (4,12)	4,2 (4,32)
Total enthesitis count, n (%)		
> 0	173 (82,0)	173 (81,6)
= 0	37 (17,5)	39 (18,4)
unbekannt	1 (0,5)	0
Total enthesitis count[a]		
n (fehlende)	173 (0)	173 (0)
MW (SD)	6,7 (4,85)	7,7 (4,98)
SPARCC, n (%)		
> 0	172 (81,5)	173 (81,6)
= 0	38 (18,0)	39 (18,4)
unbekannt	1 (0,5)	0
SPARCC[a]		
n (fehlende)	172 (0)	173 (0)
MW (SD)	6,1 (4,31)	6,8 (4,44)
LEI, n (%)		
> 0	133 (63,0)	144 (67,9)
= 0	77 (36,5)	68 (32,1)
unbekannt	1 (0,5)	0
LEI[a]		
n (fehlende)	133 (0)	144 (0)
MW (SD)	3,0 (1,64)	3,3 (1,70)
DAS28-CRP		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	5,14 (0,99)	5,15 (1,03)

	SELECT-PsA 2	
Merkmal	**Upadacitinib N = 211**	**Placebo N = 212**
DAS28-ESR		
n (fehlende)	207 (4)	207 (5)
MW (SD)	5,68 (1,12)	5,68 (1,09)
Psoriatische Spondylitis, n (%)		
ja	76 (36,0)	75 (35,4)
nein	135 (64,0)	137 (64,6)
ASDAS[b]		
n (fehlende)	75 (1)	74 (1)
MW (SD)	3,31 (0,93)	3,44 (1,02)
BASDAI[b]		
n (fehlende)	75 (1)	74 (1)
MW (SD)	5,90 (2,14)	6,54 (1,88)
Morgensteifigkeit gesamt, 0 – 10		
n (fehlende)	208 (3)	208 (4)
MW (SD)	5,97 (2,46)	5,84 (2,53)
Schwere der Morgensteifigkeit, 0 – 10		
n (fehlende)	208 (3)	208 (4)
MW (SD)	6,5 (2,50)	6,5 (2,54)
Dauer der Morgensteifigkeit, 0 – 10		
n (fehlende)	208 (3)	208 (4)
MW (SD)	5,5 (3,06)	5,2 (3,05)
SAPS		
n (fehlende)	208 (3)	208 (4)
MW (SD)	50,4 (27,38)	52,9 (29,24)
FACIT-F		
n (fehlende)	208 (3)	208 (4)
MW (SD)	27,6 (11,90)	26,6 (12,66)
EQ-5D (VAS), mm		
n (fehlende)	208 (3)	208 (4)
MW (SD)	55,0 (21,80)	54,0 (23,21)
EQ-5D Index		
n (fehlende)	208 (3)	208 (4)
MW (SD)	0,61 (0,24)	0,59 (0,26)
SF-36 PCS		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	34,99 (8,53)	34,49 (9,35)

	SELECT-PsA 2	
Merkmal	**Upadacitinib N = 211**	**Placebo N = 212**
SF-36 MCS		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	44,66 (11,24)	43,87 (12,19)
SF-6D HI		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	0,58 (0,11)	0,57 (0,11)
SF-36 Domäne: körperliche Funktionsfähigkeit		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	35,97 (10,20)	34,73 (10,43)
SF-36 Domäne: körperliche Rollenfunktion		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	37,08 (9,32)	35,80 (9,65)
SF-36 Domäne: körperliche Schmerzen		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	35,88 (7,24)	35,49 (7,91)
SF-36 Domäne: allgemeine Gesundheitswahrnehmung		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	38,32 (8,93)	39,41 (9,26)
SF-36 Domäne: Vitalität		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	40,67 (9,56)	39,32 (10,04)
SF-36 Domäne: soziale Funktionsfähigkeit		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	40,03 (10,50)	39,57 (11,62)
SF-36 Domäne: emotionale Rollenfunktion		
n (fehlende)	208 (3)	209 (3)
MW (SD)	41,54 (11,77)	40,08 (13,19)

	SELECT-PsA 2	
Merkmal	**Upadacitinib N = 211**	**Placebo N = 212**
a: Patienten mit Werten zu Baseline > 0 b: Patienten mit psoriatischer Spondylitis zu Baseline Population: Full Analysis Set ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BSA: body surface area; CCP: zyklische citrullinierte Peptide; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DAS: disease activity score; EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; LDI: Leeds dactylitis index; LEI: Leeds enthesitis index; MCS: mental health component summary score; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRS: numerical rating scale; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary score; PhysGADA: Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SD: Standardabweichung; SF 36: short form – 36; SF-6D HI: short form-6 dimensions health utility index; sIGA: static investigator global assessment; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 66 Gelenken); SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 68 Gelenken); ULN: obere Normgrenze; VAS: visuelle Analogskala		

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – Medizinische Vorgeschichte zu Baseline nach Behandlungsarm in der RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SELECT-PsA 2	
Merkmal	**Upadacitinib N = 211**	**Placebo N =212**
Anzahl vorangegangener bDMARD-Therapien, n (%)		
1	118 (55,9)	133 (62,7)
2	44 (20,9)	39 (18,4)
≥ 3	49 (23,2)	40 (18,9)
Anzahl vorangegangener bDMARD-Therapien mit unzureichendem Ansprechen, n (%)		
0	16 (7,6)	18 (8,5)
1	126 (59,7)	135 (63,7)
2	35 (16,6)	35 (16,5)
≥ 3	34 (16,1)	24 (11,3)
csDMARD-Therapie zu Baseline, n (%)		
ja	98 (46,4)	100 (47,2)
nein	113 (53,6)	112 (52,8)

	SELECT-PsA 2	
Merkmal	**Upadacitinib N = 211**	**Placebo N =212**
csDMARD-Therapie zu Baseline, n (%)		
MTX	74 (35,1)	75 (35,4)
MTX + weiteres csDMARD	6 (2,8)	7 (3,3)
csDMARD ohne MTX	18 (8,5)	18 (8,5)
NSAIDs zu Baseline, n (%)		
ja	124 (58,8)	125 (59,0)
nein	87 (41,2)	87 (41,0)
Kortikosteroide zu Baseline, n (%)		
ja	22 (10,4)	24 (11,3)
nein	189 (89,6)	188 (88,7)

Population: Full Analysis Set
bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-25: Patientenstatus in der RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SELECT-PsA 2	
	Upadacitinib N = 211 n (%)	**Placebo N = 212 n (%)**
Patienten mit Abbruch der Studienmedikation bis Woche 24	26 (12,3)	43 (20,3)
UE	15 (7,1)	9 (4,2)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0)	13 (6,1)
Lost to follow-up	4 (1,9)	5 (2,4)
Fehlende Wirksamkeit	5 (2,4)	14 (6,6)
Andere	2 (0,9)	2 (0,9)
Patienten mit Abbruch der Studie bis Woche 24	19 (9,0)	38 (17,9)
UE	8 (3,8)	6 (2,8)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	3 (1,4)	21 (9,9)
Lost to follow-up	4 (1,9)	5 (2,4)
Fehlende Wirksamkeit	2 (0,9)	5 (2,4)
Andere	2 (0,9)	1 (0,5)

Population: Full Analysis Set
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Studiendesign der RCT SELECT-PsA 2

Bei der Studie SELECT-PsA 2 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Upadacitinib (15 mg und 30 mg) im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Studie wurde bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer aktiver PsA mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit mindestens einem bDMARD durchgeführt. Die Symptome, die zur Diagnose der PsA führten, mussten bereits mindestens sechs Monate vor Screening Visite aufgetreten sein. In die Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschlossen,

- die ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzhafte Gelenke aufwiesen,
- eine Diagnose einer aktiven Plaque Psoriasis oder Vorgeschichte einer Plaque Psoriasis hatten,
- sowie einen hsCRP-Wert > ULN aufwiesen oder ≥ 1 Knochenerosion im Röntgen zeigten.
- Das unzureichende Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie entspricht einer unzureichenden Wirksamkeit der Therapie nach mindestens 12 Wochen Behandlung mit einem bDMARD. Weiterhin wurden Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber bDMARDs in die Studie eingeschlossen. Zu Studienbeginn musste die vorangegangene Behandlung mit bDMARD abgebrochen oder beendet sein.

Die Patienten setzten entsprechend dem Studienprotokoll ihre Hintergrundtherapie mit bis zu zwei nicht-biologischen DMARDs fort.

Die untersuchte Population entspricht den Patienten der Population B, also Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Insgesamt wurden 642 Patienten in der Studie SELECT-PsA 2 in einem Verhältnis von 2:2:1:1 in die vier Behandlungsarme randomisiert (Upadacitinib: 15 mg N = 211, 30 mg N = 219; Placebo: N = 106 bzw. N = 106, Wechsel nach 24 Wochen zu Upadacitinib 15 mg bzw. 30 mg).

Die Dauer der Studie betrug in der ersten Periode 56 Wochen, wobei die Patienten der beiden Placebo-Arme nach 24 Wochen Upadacitinib entsprechend der Randomisierung in der Dosierung 15 mg oder 30 mg erhielten. Die Studie wurde in der zweiten Periode bis Woche 152 fortgesetzt. Datenschnitte wurden zum Ende der placebokontrollierten Phase nach Woche 24 und zum Ende der ersten Periode nach Woche 56 durchgeführt. Nach Abschluss der zweiten Periode ist der finale Datenschnitt geplant. Die erste Periode der Studie ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen, die zweite Periode ist noch laufend. Patienten und Behandler waren bis Woche 56 verblindet, auch wenn nach Woche 24 alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt eine Studienmedikation erhielten, mit Upadacitinib behandelt wurden. Der Upadacitinib-Arm mit der Dosierung von 30 mg wird nicht weiter betrachtet, da die Zulassung diese Dosierung nicht umfasst.

Zu Woche 16 kann bei Patienten ohne Ansprechen (definiert als solche Patienten, die keine 20%ige Verbesserung im TJC und SJC zu Woche 12 und 16 erreichen) eine Anpassung der Hintergrundtherapie erfolgen; diese umfasst die Initiierung oder Anpassung von nicht-biologischen DMARDs, NSAIDs, Schmerzmitteln sowie oralen Kortikosteroiden. Außerdem konnte eine Kortikosteroidinjektion in ein peripheres Gelenk, einen Triggerpunkt, einen Tenderpunkt, eine Bursa oder eine Enthese erfolgen. Insgesamt durften die Patienten maximal zwei nicht-biologische DMARDs mit Ausnahme der Kombination von MTX + Leflunomid erhalten. Das therapeutische Vorgehen in der SELECT-PsA 2 entsprach damit, bezogen auf die Anpassung der Therapie bei Nichtansprechen dem in der Versorgung üblichen Vorgehen für die Behandlung von Patienten mit PsA.

Charakterisierung der Studienpopulation der RCT SELECT-PsA 2

Bezüglich der demografischen Charakteristika der Patienten waren die beiden Behandlungsarme der Studie SELECT-PsA 2 vergleichbar. Das durchschnittliche Alter in beiden Studienarmen war ähnlich, es lag bei 53,0 Jahren im Upadacitinib-Arm und 54,1 Jahren im Placebo-Arm. Im Upadacitinib-Arm waren 53,6 % der Patienten weiblich, im Placebo-Arm waren es 56,6 %. Das durchschnittliche Gewicht lag bei 89,3 kg im Upadacitinib-Arm bzw. 90,0 kg im Placebo-Arm. Jeweils 81,0 % und 81,1 % der Patienten wiesen einen BMI von ≥ 25 kg/m² auf. Der größte Anteil (86,7 % und 87,7 %) der Patienten in dieser Studie war weiß. Der Anteil der Raucher lag im Upadacitinib-Arm bei 26,5 % und im Placebo-Arm bei 23,1 %.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren die Behandlungsarme im Wesentlichen vergleichbar. Die durchschnittliche Dauer der Krankheitssymptome war zwischen den Behandlungsgruppen mit 12,2 Jahren im Upadacitinib-Arm und 14,6 Jahren im Placebo-Arm nur leicht abweichend. Die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei Patienten im Upadacitinib-Arm bei 9,6 Jahren und im Placebo-Arm bei 11,0 Jahren. Der Rheumafaktor war im Upadacitinib-Arm bei 94,8 % der Patienten negativ und im Placebo-Arm bei 97,2 % der Patienten. Ein negativer Anti-CCP-Wert lag bei 96,2 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und bei 95,3 % der Patienten im Placebo-Arm vor. Einen hsCRP-Wert über dem oberen Normalwert von 2,87 mg/l wiesen 59,7 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und 57,1 % der Patienten im Placebo-Arm auf.

Die Anzahl vorangegangener Therapien mit bDMARDs weist nur geringe Unterschiede auf: Im Upadacitinib-Arm hatten 55,9 % der Patienten eine vorangegangene Therapie, im Placebo-Arm 62,7 %. Zwei bzw. drei und mehr vorangegangene Therapien mit bDMARDs hatten im Upadacitinib-Arm 20,9 % und 23,2 %, im Placebo-Arm waren es 18,4 % und 18,9 %. Die Anzahl vorangegangener Therapien mit unzureichendem Ansprechen lag im Upadacitinib-Arm bei keiner bzw. einer Therapie mit unzureichendem Ansprechen bei 7,6 % bzw. 59,7 %, im Placebo-Arm waren es 8,5 % bzw. 63,7 %. Zwei vorangegangene Therapien mit bDMARDs und unzureichendem Ansprechen erhielten in den Behandlungsarmen jeweils 16,6 % und 16,5 % der Patienten. Mit drei oder mehr vorangegangenen Therapien mit bDMARDs wurden 16,1 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und 11,3 % der Patienten im Placebo-Arm behandelt. Die csDMARD-Therapie zu Baseline war in den meisten Fällen eine Therapie ausschließlich mit MTX bei 35,1 % im Upadacitinib-Arm und 35,4 % im Placebo-Arm. 2,8 %

der Patienten im Upadacitinib-Arm erhielten neben MTX ein weiteres csDMARD, im Placebo-Arm waren es 3,3 % der Patienten. Eine csDMARD-Therapie ohne MTX wurde in beiden Armen bei jeweils 8,5 % der Patienten verabreicht. Der Anteil der Patienten, die NSAIDs zu Baseline einnahmen, lag im Upadacitinib-Arm bei 58,8 %, im Placebo-Arm bei 59,0 %. Außerdem wurden 10,4 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und 11,3 % der Patienten im Placebo-Arm zu Baseline mit Kortikosteroiden behandelt.

Die Unterschiede hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale und der medizinischen Vorgeschichte sind gering und schlagen sich in keinem weiteren Merkmal zur Krankheitsschwere nieder.

Insgesamt ist von einer guten Vergleichbarkeit der beiden Studienarme auszugehen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SELECT-PsA 2 wurde weltweit durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu 88,1 % aus weißen Studienteilnehmern. Aufgrund der Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter, zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation im Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die in der Studie SELECT-PsA 2 beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, die einer Übertragbarkeit widersprechen würden. Auch die EMA bestätigte im Rahmen der Zulassung die externe Validität der Zulassungsstudien von Upadacitinib im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der europäischen und nicht europäischen Patienten (204).

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 4-26: 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			
SELECT-PsA 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SELECT-PsA 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

SELECT-PsA 1

Bei der Studie SELECT-PsA 1 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv- und placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung der Studienteilnehmer in die fünf Behandlungsarme Upadacitinib 15 mg und 30 mg, Adalimumab oder Placebo (separat je nach Wechsel zu Upadacitinib 15 mg oder 30 mg nach 24 Wochen) erfolgte mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz im Verhältnis 2:2:2:1:1. Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein interaktives Response Technologie System (Interactive Response Technology, IRT), wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % vs. < 3 % betroffene Körperoberfläche), aktueller Behandlung mit mindestens einem nicht-biologischen DMARD zu Baseline, Vorliegen einer Daktylitis und Vorliegen einer Enthesitis. In China und Japan wurde ausschließlich nach Ausmaß der Psoriasis stratifiziert. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte bewertungsrelevante erste Studienperiode (mindestens 56 Wochen, bzw. bis alle Patienten die erste Studienperiode abgeschlossen hatten) verblindet. Endpunkte werden im Folgenden weitgehend gemäß den Definitionen im SAP berichtet. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und sind somit nicht ergebnisgesteuert. Daher kann insgesamt von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT-PsA 1 als niedrig bewertet.

SELECT-PsA 2

Bei der Studie SELECT-PsA 2 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung der Studienteilnehmer in die Behandlungsarme Upadacitinib 15 mg, Upadacitinib 30 mg, Placebo 15 mg oder Placebo 30 mg erfolgte mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz im Verhältnis 2:2:1:1. Die Zuteilung erfolgte

durch IRT, wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % vs. < 3 % betroffene Körperoberfläche), aktueller Behandlung mit mindestens einem nicht-biologischen DMARD zu Baseline und der Anzahl der vorherigen bDMARD-Behandlungen mit Therapieversagen (1 vs. > 1 bDMARD-Therapien) zu Baseline. In China und Japan wurde ausschließlich nach Ausmaß der Psoriasis stratifiziert. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte erste Studienperiode (mindestens 56 Wochen, bzw. bis alle Patienten die erste Studienperiode abgeschlossen hatten) verblindet, wobei Patienten im Placebo-Arm entsprechend ihrer Randomisierung ab Woche 24 Upadacitinib 15 mg oder 30 mg erhalten haben. Endpunkte wurden gemäß dem SAP berichtet, daher kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT-PsA 2 als niedrig bewertet.

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 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität[a]	Symptomatik[b]	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
SELECT-PsA 1	ja	ja	ja	ja	ja
SELECT-PsA 2	ja	ja	ja	ja	ja

a: Umfasst (domänenübergreifende) Krankheitsaktivität.
b: Umfasst Gelenk-, Hautsymptomatik, Enthesitis und Daktylitis, axiale Beteiligung, körperlichen Funktionsstatus, Morgensteifigkeit, Schmerz, Fatigue, patientenberichtete globale Krankheitsaktivität und allgemeinen Gesundheitszustand.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 4.2.5.3). 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.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.15 dargestellt.
SELECT-PsA 2	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.15 dargestellt.
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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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
SELECT-PsA 1	Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.15 dargestellt.					
SELECT-PsA 2	Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.15 dargestellt.					
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.15 dargestellt.

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.15 dargestellt.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Krankheitsaktivität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 MDA – RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung von MDA

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Die MDA ist definiert als Erreichen von mindestens fünf der folgenden sieben Kriterien: TJC68 ≤ 1, SJC66 ≤ 1, PASI ≤ 1 oder Psoriasis BSA ≤ 3 %, patientenberichtete Schmerzbeurteilung ≤ 1,5, PtGADA ≤ 2, HAQ-DI ≤ 0,5 und LEI ≤ 1. Eine genaue Beschreibung dieser Parameter befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Die MDA wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12, Woche 16, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil an Patienten mit MDA zu Woche 56. Der Anteil der Patienten mit MDA zu Woche 56 basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Ein Erreichen der MDA ist bei einem Erfüllen von mindestens fünf der folgenden Kriterien definiert: TJC68 ≤ 1; SJC66 ≤ 1; PASI ≤ 1 oder Psoriasis BSA ≤ 3 %; patientenberichtetes Schmerzempfinden ≤ 1.5; PtGADA ≤ 2; HAQ-DI ≤ 0,5; LEI ≤ 1. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einer MDA zu Woche 24 untersucht. Der Anteil der Patienten mit einer MDA basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte über einen CMH-Test, wobei für den Stratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline adjustiert wurde. Fehlende Werte, Werte nach Behandlungsabbruch sowie Werte für Patienten, die das Kriterium für die Anpassung der Hintergrundtherapie erfüllten, wurden mittels NRI ersetzt.
BSA: body surface area; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; LEI: Leeds enthesitis index; MDA: minimal disease activity; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PASI: psoriasis area and severity index; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken; TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken	

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 4-31: 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; MDA: minimal disease activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die MDA als relevantes Therapieziel erfasst die verschiedenen Krankheitsmanifestationen und bildet ein geeignetes, validiertes Instrument zur Beschreibung einer umfassenden Kontrolle der Krankheitsaktivität.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung der MDA in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,8 % im Upadacitinib-Arm und bei 19,6 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung der MDA durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Die Auswertung der MDA in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung der MDA durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen

Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 8,1 % im Upadacitinib-Arm und bei 17,5 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-32: Ergebnisse für MDA aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit MDA	173/355 (48,7)	141/352 (40,1)	1,22 [1,03; 1,44] p = 0,0209	1,42 [1,05; 1,91] p = 0,0218	0,09 [0,01; 0,16] p = 0,0216

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; MDA: minimal disease activity; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erzielten Patienten deutlich häufiger eine MDA gegenüber Adalimumab. Zum herangezogenen Zeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 49 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 40 % der Patienten im Adalimumab-Arm eine MDA (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,22 [1,03; 1,44]; p = 0,0209). Dieser Vorteil zugunsten von Upadacitinib ist statistisch signifikant. Auch bei der Betrachtung der Sensitivitätsanalyse, in der fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

SELECT-PsA 2

Tabelle 4-33: Ergebnisse für MDA aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 24					
Anteil der Patienten mit MDA	53/211 (25,1)	6/212 (2,8)	k. A.	k. A.	0,22 [0,16; 0,29] p < 0,0001

Imputationsmethode: NRI
Population: Full Analysis Set
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
Die Auswertung erfolgte über einen CMH-Test mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MDA: minimal disease activity; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In der Studie SELECT-PsA 2 konnte unter der Behandlung mit Upadacitinib ein statistisch signifikanter Effekt gegenüber Placebo im Hinblick auf das Erreichen einer MDA beobachtet werden. Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 25 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 3 % der Patienten im Placebo-Arm eine MDA (RD [95 %-KI]; p-Wert: 0,22 [0,16; 0,29]; p < 0,0001).

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.2 DAPSA – RCT

Tabelle 4-34: Operationalisierung von DAPSA

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der DAPSA setzt sich aus den Parametern TJC68, SJC66, patientenberichtetes Schmerzempfinden, PtGADA und hsCRP zusammen. Die Berechnung des DAPSA ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der DAPSA wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 44 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten, die einen DAPSA ≤ 3,3 (Remission) zu Woche 56 erreichen sowie der Anteil der Patienten mit einem DAPSA ≤ 15 (MDA) zu Woche 56. Der Anteil der Patienten mit einem DAPSA ≤ 3,3 zu Woche 56 sowie einem DAPSA ≤ 15 zu Woche 56 basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der DAPSA wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken; TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der DAPSA ist ein für die PsA entwickelter Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Das Erreichen eines DAPSA ≤ 3,3 entspricht einer Remission und stellt neben der MDA das Haupttherapieziel in der PsA dar. Das Erreichen eines DAPSA ≤ 15 wird für die Beurteilung einer niedrigen Krankheitsaktivität dargestellt.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des DAPSA in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 19,7 % im Upadacitinib-Arm und 21,3 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des DAPSA durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Der DAPSA wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-36: Ergebnisse für DAPSA aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit DAPSA ≤ 3,3 (Remission)	66/355 (18,6)	39/352 (11,1)	1,68 [1,16; 2,42] p = 0,0057	1,84 [1,20; 2,82] p = 0,0052	0,08 [0,03; 0,13] p = 0,0036
Anteil der Patienten mit DAPSA ≤ 15 (MDA)	204/355 (57,5)	184/352 (52,3)	1,10 [0,96; 1,25] p = 0,1770	1,23 [0,91; 1,65] p = 0,1728	0,05 [-0,02; 0,12] p = 0,1726

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In der Studie SELECT-PsA 1 konnte unter der Behandlung mit Upadacitinib ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf das Erreichen eines DAPSA ≤ 3,3 gegenüber Adalimumab gezeigt werden (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,68 [1,16; 2,42]; p = 0,0057). Zum herangezogenen Zeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 19 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 11 % der Patienten im Adalimumab-Arm einen DAPSA ≤ 3,3. Der Anteil der Patienten, die bis Woche 56 einen DAPSA ≤ 15 erreichten, lag im Upadacitinib-Arm mit ca. 58 % etwas höher als im Adalimumab-Arm mit ca. 52 %. Auch bei der Betrachtung der Sensitivitätsanalyse für das Erreichen eines DAPSA ≤ 3,3, in der fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

SELECT-PsA 2

Der DAPSA wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.3 PASDAS – RCT

Tabelle 4-37: Operationalisierung von PASDAS

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der PASDAS setzt sich aus den Parametern SJC66, TJC68, PhysGADA, PtGADA, tender daktylitis count, LEI, hsCRP und SF-36 (PCS) zusammen. Die Berechnung des Gesamtscores des PASDAS ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der PASDAS wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten, die einen PASDAS < 2,4 zu Woche 56 erreichen sowie der Anteil der Patienten mit einem PASDAS < 3,2 zu Woche 56. Der Anteil der Patienten mit einem PASDAS < 2,4 (Remission) zu Woche 56 sowie einem PASDAS < 3,2 (LDA) zu Woche 56 basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der PASDAS wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; LEI: Leeds enthesitis index; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PASDAS: Psoriatic arthritis disease activity score; PhysGADA: Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36 PCS: short form – 36 physical health component summary score; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken; TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken

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 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der PASDAS ist ein spezifisch für die PsA validierter Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Das Erreichen eines PASDAS < 2,4 entspricht einer Remission, das Erreichen eines PASDAS < 3,2 wird für die Beurteilung einer niedrigen Krankheitsaktivität dargestellt.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des PASDAS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 20,0 % im Upadacitinib-Arm und 21,3 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des PASDAS durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach

der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Der PASDAS wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-39: Ergebnisse für PASDAS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit PASDAS < 2,4 (Remission)	120/355 (33,8)	104/352 (29,5)	1,15 [0,92; 1,42] p = 0,2212	1,21 [0,88; 1,67] p = 0,2303	0,04 [-0,03; 0,11] p = 0,2413
Anteil der Patienten mit PASDAS < 3,2 (LDA)	192/355 (54,1)	155/352 (44,0)	1,23 [1,05; 1,43] p = 0,0086	1,49 [1,11; 2,01] p = 0,0085	0,10 [0,03; 0,17] p = 0,0081

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell;
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In der Studie SELECT-PsA 1 konnte unter der Behandlung mit Upadacitinib ein numerischer Vorteil im Hinblick auf das Erreichen eines PASDAS < 2,4 sowie auf das Erreichen eines PASDAS < 3,2 gegenüber Adalimumab gezeigt werden. Zum herangezogenen Zeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 34 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 30 % der Patienten im Adalimumab-Arm einen PASDAS < 2,4. Mit ca. 54 % der Patienten im Upadacitinib-Arm gegenüber 44 % der Patienten im Adalimumab-Arm war der Anteil der

Patienten, die einen PASDAS < 3,2 erreichten, ebenfalls höher. Dieser Behandlungseffekt zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,23 [1,05; 1,43]; p = 0,0086). Auch bei der Betrachtung der Sensitivitätsanalyse für das Erreichen eines PASDAS < 3,2, in der fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

SELECT-PsA 2

Der PASDAS wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.4 Therapieansprechen nach ACR20/50/70 (ergänzende Darstellung) – RCT

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Therapieansprechen

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Das Therapieansprechen wird gemäß den ACR-Kriterien definiert. Betrachtet werden die Operationalisierungen ACR20, ACR50 und ACR70. Die Einzelkomponenten des ACR sind: TJC68, SJC66, PAP, PtGADA sowie PhysGADA, der hsCRP-Wert und der HAQ-DI. Ein Ansprechen bezüglich des ACR50 liegt vor, wenn der Patient in den ersten beiden Einzelkomponenten eine mindestens 50%ige Verbesserung erfährt sowie jeweils mindestens eine 50%ige Verbesserung in mindestens 3 der 5 weiteren Einzelkomponenten. Die Definition des ACR20 und des ACR70 gilt analog. Eine genaue Beschreibung dieser Parameter befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Die betrachteten Scores wurden gemäß Studienprotokoll zu folgenden Messzeitpunkten innerhalb von Periode 1 bestimmt: zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 44 und zu Woche 56. Das Erreichen eines ACR20-Ansprechens zu Woche 12 war der primäre Endpunkt der Studie. Das Therapieansprechen gemäß den ACR-Kriterien stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt im Sinne der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Studie	Operationalisierung
	dar und wird daher lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Dargestellt wird der Anteil der Patienten, die zu Woche 56 ein ACR20-, ACR50- bzw. ACR70-Ansprechen erreicht haben. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Die NRI für den Komposit-Score zum Therapieansprechen wurde zweistufig durchgeführt: Dazu wurden fehlende Einzelkomponenten zunächst per LOCF imputiert und anschließend der Komposit-Score bestimmt. Lässt sich der Komposit-Score auf dieser Basis nicht bestimmen, wurde das Therapieansprechen mit einer Non-Response imputiert. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Das Therapieansprechen wird gemäß den ACR-Kriterien definiert. Betrachtet werden die Operationalisierungen ACR20, ACR50 und ACR70. Die Einzelkomponenten des ACR sind: TJC68, SJC66, PAP, PtGADA sowie PhysGADA, der hsCRP-Wert und der HAQ-DI. Ein Ansprechen bezüglich des ACR50 liegt vor, wenn der Patient in den ersten beiden Einzelkomponenten eine mindestens 50%ige Verbesserung erfährt sowie jeweils mindestens eine 50%ige Verbesserung in mindestens 3 der 5 weiteren Einzelkomponenten. Die Definition des ACR20 und des ACR70 gilt analog. Eine genaue Beschreibung dieser Parameter befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Das Erreichen eines ACR20-Ansprechens zu Woche 12 war der primäre Endpunkt der Studie. Das Therapieansprechen gemäß den ACR-Kriterien stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt im Sinne der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dar und wird daher lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Dargestellt wird der Anteil der Patienten, die zu Woche 24 ein ACR20-, ACR50-bzw. ACR70-Ansprechen erreicht haben. Die statistische Analyse basiert auf dem FAS und erfolgte über einen CMH-Test, wobei für den Stratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline adjustiert wurde. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Die NRI für den Komposit-Score zum Therapieansprechen wurde zweistufig durchgeführt: Dazu wurden fehlende Einzelkomponenten zunächst per LOCF imputiert und anschließend der Komposit-Score bestimmt. Lässt sich der Komposit-Score auf dieser Basis nicht bestimmen, wurde das Therapieansprechen mit einer Non-Response imputiert.
ACR: American College of Rheumatology; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; LOCF: last observation carried forward; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PAP: patient's assessment of pain; PhysGADA: Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SGB: Sozialgesetzbuch; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken; TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken	

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieansprechen 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Therapieansprechen wird anhand des Erreichens einer Verbesserung der ACR-Kriterien um mindestens 20 %, 50 % bzw. 70 % betrachtet. Das Erreichen eines ACR20-Ansprechens zu Woche 12 war der primäre Endpunkt der Studie SELECT-PsA 1. Der Anteil der Patienten, die zu Woche 56 ein ACR20-, ACR50- bzw. ACR70-Ansprechen erreicht haben, wird ergänzend dargestellt.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des Therapieansprechens in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,8 – 16,6 % im Upadacitinib-Arm und 19,3 – 20,5 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des Therapieansprechens durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Die Auswertung des Therapieansprechens in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des Therapieansprechens durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 10,9 – 11,4 % im Upadacitinib-Arm und 18,4 – 18,9 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Therapieansprechen aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit einem ACR20-Ansprechen	263/355 (74,1)	229/352 (65,1)	1,14 [1,03; 1,26] p = 0,0098	1,53 [1,11; 2,12] p = 0,0095	0,09 [0,02; 0,16] p = 0,0090
Anteil der Patienten mit einem ACR50-Ansprechen	215/355 (60,6)	180/352 (51,1)	1,18 [1,04; 1,35] p = 0,0118	1,46 [1,08; 1,97] p = 0,0126	0,09 [0,02; 0,17] p = 0,0119
Anteil der Patienten mit einem ACR70-Ansprechen	151/355 (42,5)	106/352 (30,1)	1,41 [1,16; 1,72] p = 0,0007	1,71 [1,26; 2,34] p = 0,0007	0,12 [0,05; 0,19] p = 0,0006

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G. Population: Full Analysis Set Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. ACR: American College of Rheumatology; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten Patienten deutlich häufiger ein Ansprechen gemäß den ACR-Kriterien als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Upadacitinib zeigt sich in allen Operationalisierungen. Im Upadacitinib-Arm erreichten ca. 74 % ein ACR20-Ansprechen, während im Adalimumab-Arm nur ca. 65 % ein Ansprechen zeigten (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,14 [1,03; 1,26]; p = 0,0098). Ein ACR50-Ansprechen konnte bei ca. 61 % im Upadacitinib-Arm und ca. 51 % im Adalimumab-Arm beobachtet werden (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,18 [1,04; 1,35]; p = 0,0118). Der größte Unterschied zeigte sich beim ACR70-Ansprechen mit einer Ansprechrate von ca. 43 % im Upadacitinib-Arm und einer nur ca. 30%igen Ansprechrate im Adalimumab-Arm (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,41 [1,16; 1,72]; p = 0,0007).

SELECT-PsA 2

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Therapieansprechen aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 24					
Anteil der Patienten mit ACR20-Ansprechen	125/211 (59,2)	43/212 (20,3)	k. A.	k. A.	0,39 [0,30; 0,48] p < 0,001
Anteil der Patienten mit ACR50-Ansprechen	81/211 (38,4)	20/212 (9,4)	k. A.	k. A.	0,29 [0,21; 0,37] p < 0,001

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit ACR70-Ansprechen	41/211 (19,4)	2/212 (0,9)	k. A.	k. A.	0,19 [0,13; 0,24] p < 0,001

Imputationsmethode: NRI.
Population: Full Analysis Set
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
Die Auswertung erfolgte über einen CMH-Test mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar.
ACR: American College of Rheumatology; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten Patienten deutlich häufiger ein Ansprechen gemäß den ACR-Kriterien als im Vergleichsarm mit Placebo. Dieser Vorteil zugunsten von Upadacitinib zeigt sich in allen Operationalisierungen. Zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn hatten unter der Behandlung mit Upadacitinib ca. 59 % der Patienten ein ACR20-Ansprechen und im Placebo-Arm ca. 20 % der Patienten. Dieser Vorteil zugunsten von Upadacitinib ist statistisch signifikant (RD [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,30; 0,48]; p < 0,001). Ein ACR50-Ansprechen hatten im Upadacitinib-Arm ca. 38 % der Patienten und im Placebo-Arm ca. 9 % der Patienten. Ein ACR70-Ansprechen wurde bei ca. 19 % der Patienten im Upadacitinib-Arm beobachtet, im Placebo-Arm wurde dies bei ca. 1 % der Patienten beobachtet.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.5 DAS28-CRP – RCT (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-44: Operationalisierung von DAS28-CRP

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der DAS28-CRP setzt sich aus den Parametern TJC28, SJC28, PtGADA (mm) und hsCRP (mg/l) zusammen. Die Berechnung des Gesamtscores des DAS28-CRP wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der DAS28CRP wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 44 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten, die einen DAS28-CRP von ≤ 3,2 zu Woche 56 erreichen. Der Anteil der Patienten mit einem DAS28-CRP ≤ 3,2 basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der DAS28-CRP wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.
DAS28-CRP: disease activity score mit 28 Gelenken – C-reaktives Protein; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken; TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken	

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 DAS28-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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

DAS28-CRP: disease activity score mit 28 Gelenken – C-reaktives Protein; ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der DAS28-CRP ist ein gängiges Messinstrument für die Erhebung der Krankheitsaktivität und bildet das aktuelle Ausmaß der Krankheitssymptomatik ab. Die niedrige Krankheitsaktivität als relevantes Therapieziel wird anhand des Erreichens eines validierten Grenzwertes des DAS28-CRP beurteilt und in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des DAS28-CRP in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn lag bei 20 % im Upadacitinib-Arm und 21,3 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des DAS28-CRP durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Der DAS28-CRP wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt DAS28-CRP für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-46: Ergebnisse für DAS28-CRP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit DAS28-CRP ≤ 3,2	244/355 (68,7)	217/352 (61,6)	1,11 [1,00; 1,24] p = 0,0594	1,36 [1,00; 1,86] p = 0,0533	0,07 [-0,001; 0,14] p = 0,0546

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
DAS28-CRP: Disease activity score mit 28 Gelenken – C-reaktives Protein; RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DAS28 CRP: disease activity score mit 28 Gelenken – C-reaktives Protein;
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In der Studie SELECT-PsA 1 konnte unter der Behandlung mit Upadacitinib ein numerischer Vorteil im Hinblick auf das Erreichen eines DAS28-CRP ≤ 3,2 (entspricht dem Zustand der niedrigen Krankheitsaktivität) gegenüber Adalimumab gezeigt werden. Zum herangezogenen Zeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 69 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 62 % der Patienten im Adalimumab-Arm einen DAS28-CRP ≤ 3,2.

SELECT-PsA 2

Der DAS28-CRP wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.6 PsARC (ergänzende Darstellung) – RCT

Tabelle 4-47: Operationalisierung von PsARC

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der PsARC-Index wird aus den Parametern TJC68, SJC66, PhysGADA und PtGADA gebildet. Die genaue Definition für ein PsARC-Ansprechen ist im Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der PsARC wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 44 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil an Patienten mit PsARC-Ansprechen zu Woche 56. Der Anteil der Patienten mit PsARC-Ansprechen zu Woche 56 basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der PsARC wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PhysGADA: Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt; PsARC: psoriatic arthritis response criteria; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken; TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken

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 4-48: 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; PsARC: psoriatic arthritis response criteria; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der PsARC-Index ist ein spezifisches Maß für das Therapieansprechen von PsA-Patienten und umfasst die patientenrelevanten Komponenten der Gelenksymptomatik und die Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt sowie auch durch den Patienten selbst.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des PsARC in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 16,3 % im Upadacitinib-Arm und 19,9 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des PsARC durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Der PsARC wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-49: Ergebnisse für PsARC aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit einem PsARC-Ansprechen	278/355 (78,3)	254/352 (72,2)	1,08 [1,00; 1,18] p = 0,0636	1,39 [0,99; 1,96] p = 0,0604	0,06 [-0,003; 0,12] p = 0,0613

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PsARC: psoriatic arthritis response criteria; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten in der Studie SELECT-PsA 1 mehr Patienten ein PsARC-Ansprechen als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Der Anteil der Patienten, die zu Woche 56 ein Ansprechen hatten, lag bei ca. 78 % im Upadacitinib-Arm, im Adalimumab-Arm waren es ca. 72 %.

SELECT-PsA 2

Der PsARC wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.3 Gelenksymptomatik (SJC/TJC) – RCT

Tabelle 4-50: Operationalisierung von SJC, TJC

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Zur Beurteilung der Gelenksymptomatik wird die Anzahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke bestimmt. Für die Auswertung des SJC66 werden 66 Gelenke auf ihre Schwellung untersucht, für den TJC68 werden dieselben 66 Gelenke sowie zwei weitere Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Eine genaue Beschreibung dieser Parameter befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Der SJC und der TJC wurden zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 44 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten, die einen SJC66 ≤ 1 bzw. einen TJC68 ≤ 1 zu Woche 56 erreichen. Der Anteil der Patienten mit einem SJC66 ≤ 1 sowie einem TJC68 ≤ 1 zu Woche 56 basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der SJC66 und TJC68 werden für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken; TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken	

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SJC, TJC 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken; TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Gelenksymptome sind ein patientenrelevantes Merkmal der PsA und die Anzahl der betroffenen Gelenke gilt als valides Instrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung der Gelenksymptome in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 14,6 % im Upadacitinib-Arm und 19,9 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung der Gelenksymptome durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Der SJC66 und TJC68 werden für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gelenksymptomatik aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit TJC68 ≤ 1	164/355 (46,2)	143/352 (40,6)	1,14 [0,96; 1,34] p = 0,1393	1,25 [0,93; 1,68] p = 0,1424	0,05 [-0,02; 0,13] p = 0,1432
Anteil der Patienten mit SJC66 ≤ 1	236/355 (66,5)	208/352 (59,1)	1,12 [1,00; 1,25] p = 0,0516	1,36 [1,00; 1,85] p = 0,0501	0,07 [0,00; 0,14] p = 0,0491

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 66 Gelenken; TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 68 Gelenken

Hinsichtlich der Gelenksymptomatik konnte in der Studie SELECT-PsA 1 ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Adalimumab beobachtet werden. Zum herangezogenen Zeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn hatten ca. 46 % der Patienten im Upadacitinib-Arm ein oder kein druckschmerzhaftes Gelenk bezogen auf 68 Gelenke, im Adalimumab-Arm waren es ca. 41 % der Patienten. Auch hinsichtlich des SJC66 liegt ein numerischer Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab vor. Der Anteil der Patienten mit einem oder keinem geschwollenen Gelenk lag im Upadacitinib-Arm bei ca. 67 %, im Adalimumab-Arm waren es ca. 59 %.

SELECT-PsA 2

Der SJC66 und TJC68 werden für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.4 Enthesitis – RCT

4.3.1.3.1.4.1 LEI – RCT

Tabelle 4-53: Operationalisierung von LEI

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der LEI berücksichtigt sechs Sehnenansatzpunkte und bildet deren Druckempfindlichkeit binär ab. Die Berechnung des LEI ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der LEI wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12, Woche 16, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten, die zu Baseline einen LEI > 0 hatten und zu Woche 56 einen LEI = 0 erreichten (entspicht dem vollständigen Abklingen der Enthesitis). Der Anteil der Patienten mit LEI = 0 zu Woche 56 basiert auf dem FAS, eingeschränkt auf die Patienten mit LEI > 0 zu Baseline. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden für das Abklingen der Enthesitis mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der LEI berücksichtigt berücksichtigt sechs Sehnenansatzpunkte und bildet deren Druckempfindlichkeit binär ab. Die Berechnung des LEI ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten, die zu Baseline einen LEI > 0 hatten und zu Woche 24 einen LEI = 0 erreichten (entspicht dem vollständigen Abklingen der Enthesitis), untersucht. Der Anteil der Patienten mit LEI-Ansprechen basiert auf dem FAS, eingeschränkt auf die Patienten, die zu Baseline einen LEI > 0 hatten. Die statistische Analyse erfolgte über einen CMH-Test, wobei für den Stratifizierungsfaktor adjustiert wurde. Der Effektschätzer RD, das 95 %-Konfidenzintervall sowie der zugehörige p-Wert wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; LEI: Leeds enthesitis index; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Enthesitis (LEI) 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; LEI: Leeds enthesitis index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der LEI ist ein valider Index zur Beschreibung der Enthesitis und erfasst mit einer definierten Anzahl betroffener Sehnenansatzpunkte dieses häufigen Symptoms der PsA quantitativ.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des LEI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die einen LEI > 0 zu Baseline hatten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (vollständiges Abklingen der Enthesitis) zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,8 % im Upadacitinib-Arm und 21,9 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des LEI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Die Auswertung des LEI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die einen LEI > 0 zu Baseline hatten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-23 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des LEI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 7,5 % im Upadacitinib-Arm und 16,7 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-55: Ergebnisse für das vollständige Abklingen der Enthesitis nach LEI aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Enthesitis (LEI = 0)	149/221 (67,4)	121/215 (56,3)	1,20 [1,03; 1,39] p = 0,0176	1,61 [1,09; 2,38] p = 0,0168	0,11 [0,02; 0,20] p = 0,0160

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set, Patienten mit LEI > 0 zu Baseline
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds enthesitis index; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten statistisch signifikant mehr Patienten mit bestehender Enthesitis zu Baseline ein vollständiges Abklingen der Enthesitis als unter Adalimumab. Zu Woche 56 erreichten im Upadacitinib-Arm ca. 67 % der Patienten mit einem LEI > 0 zu Baseline einen LEI von 0, im Adalimumab-Arm waren es ca. 56 % der Patienten. Dieser Vorteil ist statistisch signifikant zugunsten von Upadacitinib (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,20 [1,03; 1,39]; p = 0,0176).

SELECT-PsA 2

Tabelle 4-56: Ergebnisse für das vollständige Abklingen der Enthesitis nach LEI aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 24					
Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Enthesitis (LEI = 0)	60/133 (45,1)	32/144 (22,2)	k. A.	k. A.	0,23 [0,12; 0,34] p < 0,0001

Imputationsmethode: NRI
Population: Full Analysis Set
Adjustierung: aktuelle DMARD-Behandlung
RR, OR und RD basieren auf einem für den Stratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline adjustierten CMH-Test. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds enthesitis index; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten Patienten mit einem LEI > 0 zu Baseline deutlich häufiger ein vollständiges Abklingen der Enthesitis mit einem LEI = 0 als im Vergleichsarm mit Placebo. Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn hatten ca. 45 % der Patienten im Upadacitinib-Arm einen LEI = 0, im Placebo-Arm waren es ca. 22 % der Patienten (RD [95 %-KI]; p-Wert: 0,23 [0,12; 0,34]; p < 0,0001). Somit liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Upadacitinib vor.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.4.2 SPARCC enthesitis index (ergänzende Darstellung)– RCT

Tabelle 4-57: Operationalisierung von SPARCC enthesitis index

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der SPARCC enthesitis index berücksichtigt beidseitig je acht Sehnenansatzpunkte und bildet deren Druckempfindlichkeit binär ab. Die Berechnung des SPARCC enthesitis index ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der SPARCC enthesitis index wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12, Woche 16, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten, die zu Baseline einen SPARCC enthesitis index > 0 hatten und zu Woche 56 einen SPARCC enthesitis index = 0 erreichten (entspicht dem vollständigen Abklingen der Enthesitis). Der Anteil der Patienten mit SPARCC enthesitis index = 0 zu Woche 56 basiert auf dem FAS, jeweils eingeschränkt auf die Patienten mit SPARCC enthesitis index > 0 zu Baseline. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden für das Abklingen der Enthesitis mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der SPARCC wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	

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 Enthesitis (SPARCC enthesitis index) 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der SPARCC enthesitis index ist ein weiterer Index zur Beschreibung der Enthesitis, erfasst die Anzahl betroffener Sehnenansatzpunkte und quantifiziert dieses häufige Symptom der PsA.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des SPARCC enthesitis index in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die einen SPARCC enthesitis index > 0 zu Baseline hatten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (vollständiges Abklingen) zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 14,9 % im Upadacitinib-Arm und 20,7 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des SPARCC enthesitis index durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Der SPARCC wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-59: Ergebnisse für das vollständige Abklingen der Enthesitis nach SPARCC enthesitis index aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Enthesitis (SPARCC enthesitis index = 0)	158/268 (59,0)	143/261 (54,8)	1,07 [0,93; 1,24] p = 0,3496	1,18 [0,84; 1,67] p = 0,3473	0,04 [-0,04; 0,12] p = 0,3470

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set, Patienten mit SPARCC enthesitis index > 0 zu Baseline
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

Unter der Behandlung mit Upadacitinib wurde das Abklingen einer bestehenden Enthesitis hinsichtlich des SPARCC enthesitis index häufiger beobachtet als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Im Upadacitinib-Arm erreichten 59 % der Patienten mit einem SPARCC enthesitis index > 0 zu Baseline einen SPARCC enthesitis index von 0 zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn, im Adalimumab-Arm waren es ca. 55 % der Patienten.

SELECT-PsA 2

Der SPARCC wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.4.3 Total enthesitis count (ergänzende Darstellung) – RCT

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Enthesitis (total enthesitis count)

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der total enthesitis count berücksichtigt insgesamt 18 Sehnenansatzpunkte und bildet deren Druckempfindlichkeit binär ab. Die Berechnung des total enthesitis count ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der total enthesitis count wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12, Woche 16, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten, die zu Baseline einen total enthesitis count > 0 hatten und zu Woche 56 einen total enthesitis count = 0 erreichten (entspicht dem vollständigen Abklingen der Enthesitis). Der Anteil der Patienten mit total enthesitis count = 0 zu Woche 56 basiert auf dem FAS, jeweils eingeschränkt auf die Patienten mit total enthesitis count > 0 zu Baseline. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden für das Abklingen der Enthesitis mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der total enthesitis count wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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 Enthesitis (total enthesitis count) 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der total enthesitis score ist ein valider Index zur Beschreibung der Enthesitis, erfasst die Anzahl der betroffenen Sehnenansatzpunkte und damit dieses häufige Symptom der PsA quantitativ.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des total enthesitis score in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die einen total enthesitis score > 0 zu Baseline hatten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (vollständiges Abklingen) zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 14,7 % im Upadacitinib-Arm und 20,4 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des total enthesitis score durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Der total enthesitis score wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-62: Ergebnisse für das vollständige Abklingen der Enthesitis nach total enthesitis count aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Enthesitis (total enthesitis count = 0)	158/272 (58,1)	144/269 (53,5)	1,08 [0,93; 1,26] p = 0,2970	1,20 [0,85; 1,68] p = 0,2966	0,05 [-0,04; 0,13] p = 0,2959

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set, Patienten mit total enthesitis count > 0 zu Baseline
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Unter der Behandlung mit Upadacitinib wurde das vollständige Abklingen einer bestehenden Enthesitis hinsichtlich des total enthesitis count häufiger beobachtet als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn erreichten im Upadacitinib-Arm ca. 58 % der Patienten mit einem total enthesitis count > 0 zu Baseline einen total enthesitis count von 0, im Adalimumab-Arm waren es ca. 54 % der Patienten.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.5 Daktylitis – RCT

4.3.1.3.1.5.1 LDI – RCT

Tabelle 4-63: Operationalisierung von LDI

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der LDI berücksichtigt Druckschmerz und Zunahme des Umfangs für alle 20 Finger und Zehen. Die Berechnung des LDI ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der LDI wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12, Woche 16, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten, die zu Baseline einen LDI > 0 hatten und zu Woche 56 einen LDI = 0 erreichten (entspricht einem vollständigen Abklingen der Daktylitis). Der Anteil der Patienten mit LDI = 0 zu Woche 56 basiert auf dem FAS, jeweils eingeschränkt auf die Patienten mit LDI > 0 zu Baseline. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden für die Rückbildung der Daktylitis mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der LDI berücksichtigt Druckschmerz und Zunahme des Umfangs für alle 20 Finger und Zehen. Die Berechnung des LDI ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten, die zu Baseline einen LDI > 0 hatten und zu Woche 24 einen LDI = 0 erreichten (entspricht einem vollständigen Abklingen der Daktylitis), untersucht. Der Anteil der Patienten mit LDI-Ansprechen basiert auf dem FAS, eingeschränkt auf die Patienten, die zu Baseline einen LDI > 0 hatten. Die statistische Analyse erfolgte über einen CMH-Test, wobei für den Stratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline adjustiert wurde. Der Effektschätzer RD, das 95 %-Konfidenzintervall sowie der zugehörige p-Wert wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; LDI: Leeds dactylitis index; NRI: Non-Responder-Imputation, OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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 LDI 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; LDI: Leeds dactylitis index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der LDI ist ein valider Index zur Beschreibung der Daktylitis und wurde entwickelt, um dieses häufige Symptom der PsA zu erfassen.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des LDI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die einen LDI > 0 zu hatten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (vollständiges Abklingen) zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,2 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des LDI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Die Auswertung des LDI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die einen LDI > 0 zu Baseline hatten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-23 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des LDI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (vollständiges Abklingen) zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 7,3 % im Upadacitinib-Arm und 20,3 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-65: Ergebnisse für das vollständige Abklingen der Daktylitis nach LDI aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Daktylitis (LDI = 0)	95/113 (84,1)	76/99 (76,8)	1,08 [0,95; 1,24] p = 0,2332	1,64 [0,82; 3,27] p = 0,1632	0,07 [-0,04; 0,17] p = 0,2096

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set, Patienten mit LDI > 0 zu Baseline
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; LDI: Leeds dactylitis index; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten mehr Patienten ein vollständiges Abklingen einer zu Baseline bestehenden Daktylitis als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Der Anteil der Patienten, die zu Woche 56 einen LDI = 0 hatten, lag bei ca. 84 % im Upadacitinib-Arm, im Adalimumab-Arm waren es ca. 77 %.

SELECT-PsA 2

Tabelle 4-66: Ergebnisse für vollständiges Abklingen der Daktylitis nach LDI aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 24					
Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Daktylitis (LDI = 0)	36/55 (65,5)	28/64 (43,8)	k. A.	k. A.	0,22 [0,04; 0,39] p < 0,0001

Imputationsmethode: NRI.
Population: Full Analysis Set, Patienten mit LDI > 0 zu Baseline
Adjustierung: aktuelle DMARD-Behandlung
RR, OR und RD basieren auf einem für den Stratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline adjustierten CMH-Test. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDI: Leeds dactylitis index; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten Patienten mit einem LDI > 0 zu Baseline deutlich häufiger ein vollständiges Abklingen der Daktylitis mit einem LDI = 0 als im Vergleichsarm mit Placebo. Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn hatten ca. 66 % der Patienten im Upadacitinib-Arm einen LDI = 0, im Placebo-Arm waren es ca. 44 % der Patienten (RD [95 %-KI]; p-Wert: 0,22 [0,04; 0,39]; p < 0,0001). Somit liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Upadacitinib vor.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.6 Hautsymptomatik – RCT

4.3.1.3.1.6.1 PASI75/90/100 – RCT

Tabelle 4-67: Operationalisierung von PASI75/90/100

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der PASI beschreibt die Ausprägung und Schwere von Hautrötungen, Gewebeverdickung und Schuppung verschiedener anatomischer Bereiche. Die einzelnen anatomischen Bereiche und die Berechnung des PASI wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Ein PASI75/90/100-Ansprechen entspricht einer Reduktion um 75 %, 90 % bzw. 100 % des PASI. Der PASI wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12, Woche 16, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten mit einem PASI75/90/100-Ansprechen zu Woche 56. Der Anteil der Patienten mit PASI75/90/100-Ansprechen zu Woche 56 basiert auf dem FAS eingeschränkt auf die Patienten, die zu Baseline eine Psoriasis ≥ 3 % der BSA hatten. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der PASI beschreibt die Ausprägung und Schwere von Hautrötungen, Gewebeverdickung und Schuppung verschiedener anatomischer Bereiche. Die einzelnen anatomischen Bereiche und die Berechnung des PASI wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Ein PASI75/90/100-Ansprechen entspricht einer Reduktion um 75 %, 90 % bzw. 100 % des PASI. Für das vorliegende Dossier wird der Anteil der Patienten mit einem PASI75/90/100-Ansprechen zu Woche 24 dargestellt. Der Anteil der Patienten mit PASI75/90/100-Ansprechen zu Woche 24 basiert auf dem FAS eingeschränkt auf die Patienten, die zu Baseline eine Psoriasis ≥ 3 % der BSA hatten. Die statistische Analyse erfolgte über einen CMH-Test, wobei für den Stratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline adjustiert wurde. Der Effektschätzer RD, das 95 %-Konfidenzintervall sowie der zugehörige p-Wert wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt.
BSA: body surface area; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PASI: psoriasis area and severity index; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PASI75/90/100 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; PASI: psoriasis area and severity index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der PASI ist ein etabliertes, validiertes und patientenrelevantes Messinstrument zur Beschreibung der Hautsymptomatik. Eine Reduktion der Hautläsionen ist ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der Psoriasis.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des PASI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die zu Baseline eine Psoriasis mit einem BSA ≥ 3 % zeigten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 14,2 % im Upadacitinib-Arm und 17,1 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des PASI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach

der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Die Auswertung des PASI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die zu Baseline eine Psoriasis mit einem BSA ≥ 3 % zeigten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-23 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des PASI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 7,7 % im Upadacitinib-Arm und 17,6 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PASI75/90/100 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den PASI75/90/100 aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit einem PASI75-Ansprechen	123/183 (67,2)	120/181 (66,3)	1,01 [0,87; 1,17] p = 0,9174	1,04 [0,67; 1,60] p = 0,8746	0,01 [-0,09; 0,10] p = 0,8953
Anteil der Patienten mit einem PASI90-Ansprechen	93/183 (50,8)	91/181 (50,3)	1,00 [0,82; 1,22] p = 0,9884	1,01 [0,67; 1,52] p = 0,9641	0,00 [-0,10; 0,11] p = 0,9602

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit einem PASI100-Ansprechen	65/183 (35,5)	60/181 (33,1)	1,05 [0,79; 1,39] p = 0,7303	1,09 [0,70; 1,68] p = 0,7020	0,02 [-0,07; 0,12] p = 0,6630

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set, Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 %
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
BSA: body surface area; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PASI: psoriasis area and severity index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Zu Woche 56 wurden unter der Behandlung mit Upadacitinib und Adalimumab ähnliche Ansprechraten bezüglich des PASI75/90/100 erreicht. Der Anteil der Patienten mit einer Psoriasis mit BSA ≥ 3 % zu Baseline und einem PASI75-Ansprechen lag im Upadacitinib-Arm und Adalimumab-Arm jeweils bei ca. 67 % bzw. ca. 66 %. Zudem lag das Ansprechen nach PASI90 in beiden Behandlungsarmen bei ca. 50 %. Das vergleichbare Ansprechen von Upadacitinib und Adalimumab zeigt sich auch für den PASI100 mit ca. 36 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 33 % der Patienten im Adalimumab-Arm.

SELECT-PsA 2

Tabelle 4-70: Ergebnisse für PASI75/90/100 aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 24					
Anteil der Patienten mit einem PASI75-Ansprechen	70/130 (53,8)	25/131 (19,1)	k. A.	k. A.	0,35 [0,24; 0,46] p < 0,0001

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit einem PASI90-Ansprechen	47/130 (36,2)	9/131 (6,6)	k. A.	k. A.	0,29 [0,20; 0,39] p < 0,0001
Anteil der Patienten mit einem PASI100-Ansprechen	29/130 (22,3)	6/131 (4,6)	k. A.	k. A.	0,18 [0,10; 0,26] p < 0,0001

Imputationsmethode: NRI.
Population: Full Analysis Set, Patienten mit Psoriasis BSA ≥ 3 %
Adjustierung: aktuelle DMARD-Behandlung
RR, OR und RD basieren auf einem für den Stratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline adjustierten CMH-Test. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar.
BSA: boody surface area; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PASI: psoriasis area and severity index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten Patienten mit einer Psoriasis mit einer BSA ≥ 3 % zu Baseline ein deutlich häufigeres Ansprechen bezüglich aller Operationalisierungen des PASI als im Vergleichsarm mit Placebo. Zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn hatten unter der Behandlung mit Upadacitinib ca. 54 % der Patienten ein PASI75-Ansprechen, im Placebo-Arm waren es etwa ca. 19 % der Patienten (RD [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,24; 0,46]; p < 0,0001). Ein PASI90-Ansprechen hatten ca. 36 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 7 % der Patienten im Placebo-Arm (RD [95 %-KI]; p-Wert: 0,29 [0,20; 0,39]; p < 0,0001). Der Anteil der Patienten mit einem PASI100-Ansprechen war im Upadacitinib-Arm ca. 22 % und im Placebo-Arm ca. 5 % (RD [95 %-KI]; p-Wert: 0,18 [0,10; 0,26]; p < 0,0001). Damit liegt für sämtliche Operationalisierungen des PASI ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Placebo vor.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.6.2 SAPS – RCT

Tabelle 4-71: Operationalisierung von SAPS

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der SAPS setzt sich aus insgesamt elf Einzelkomponenten zur Hautsymptomatik zusammen und umfasst die Bereiche Juckreiz, Rötung, Schuppung der Haut, Blutung, Brennen, Schwellung sowie Schmerz. Eine genaue Beschreibung dieser Parameter befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Der SAPS wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 16, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist die mittlere Veränderung des SAPS von Baseline bis Woche 56, basierend auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) und dem zugehörigen Baselinewert als Kovariablen. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte, die Mittelwertdifferenz, Hedges' g sowie die jeweils zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der SAPS wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; MMRM: mixed model for repeated measures; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms	

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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SAPS 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der SAPS ist ein Messinstrument zur Beurteilung der Psoriasis und ermöglicht als patientenberichteter, validierter Fragebogen, die Schwere spezifischer Psoriasis-Symptome aus Sicht des Patienten zu erfassen und in Form eines einzigen Scores abzubilden.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des SAPS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,8 % im Upadacitinib-Arm und 14,5 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des SAPS durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für den Fragebogen SAPS lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten jeweils mindestens über 85 %.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Der SAPS wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-73: Rücklaufquote für den SAPS in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Adalimumab n/N (%)
Baseline	350/355 (98,6)	352/352 (100)
Woche 16	342/355 (96,3)	344/352 (97,7)
Woche 24	330/355 (93,0)	331/352 (94,0)
Woche 36	327/355 (92,1)	327/352 (92,9)
Woche 56	313/355 (88,2)	301/352 (85,5)

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms

Tabelle 4-74: Ergebnisse für SAPS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

End-punkt	Upadacitinib				Adalimumab				Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Woche 56									
SAPS	341	45,77 (27,30)	13,00 (15,97)	-28,52 (0,89)	348	43,38 (25,31)	16,24 (18,76)	-24,73 (0,87)	-3,79 [-6,00; -1,58] p = 0,0008 Hedges' g: -0,23 [-0,38; -0,08] p = 0,0024

Endpunkt	Upadacitinib				Adalimumab				Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Population: Full Analysis Set Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und dem Hauptstratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline (ja; nein) als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar; Hedges' g kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen									

In der Studie SELECT-PsA 1 zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten Upadacitinib hinsichtlich der Hautsymptomatik gemessen anhand des SAPS. In der Betrachtung der mittleren Veränderungen zu Baseline zeigt sich eine größere Verbesserung der Hautsymptomatik unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Adalimumab (-28,52 LS MW im Upadacitinib-Arm, -24,73 LS MW im Adalimumab-Arm). Dieser statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab in den Mittelwertdifferenzen lag bei ca. 4 Punkten des SAPS. (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -3,79 [-6,00; -1,58]; p = 0,0008; Hedges' g: -0,23 [-0,38; -0,08]; p = 0,0024). Auch bei der Betrachtung der Sensitivitätsanalyse, in der fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

In **Error! Reference source not found.** wird der Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab hinsichtlich des SAPS ab dem ersten Messzeitpunkt (Woche 16) nach Baseline im zeitlichen Verlauf deutlich.

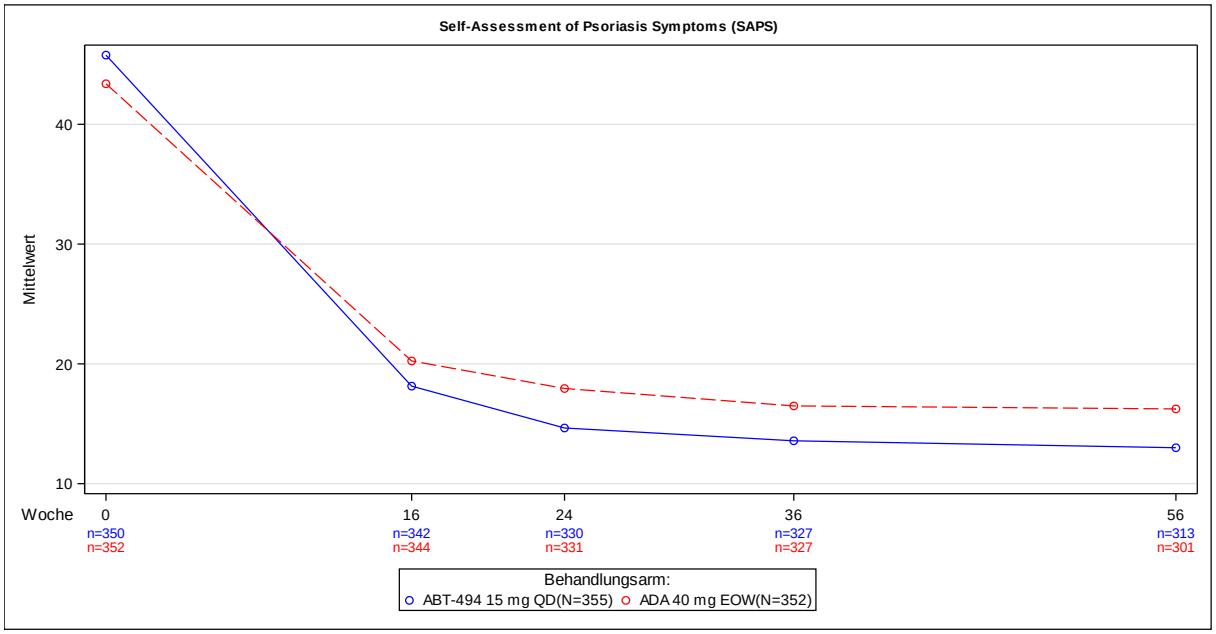


Abbildung 3: Veränderung des mittleren SAPS unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1
RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms

SELECT-PsA 2

Der SAPS wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.7 Axiale Beteiligung – RCT

4.3.1.3.1.7.1 BASDAI – RCT

Tabelle 4-75: Operationalisierung von BASDAI

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der BASDAI setzt sich aus sechs Items zusammen, die die Bereiche Fatigue, krankheitsbedingte Nacken-, Rücken- oder Hüftschmerzen, periphere Gelenkschmerzen und -schwellungen, Druckschmerzen (Enthesitis), Ausprägung und Dauer der Morgensteifigkeit umfassen. Die Berechnung des BASDAI sowie des BASDAI50, der eine 50%ige Verbesserung des Scores abbildet, wird in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der BASDAI wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Die Hauptanalyse der Nutzenbewertung für den BASDAI ist der Anteil der Patienten, die ein BASDAI50-Ansprechen zu Woche 56 erreichen. Die Analysen zum BASDAI basieren auf dem FAS, eingeschränkt auf Patienten, die zu Baseline eine psoriatische Spondylitis hatten. Die statistische Analyse der Anteile der Patienten, die ein BASDAI50-Ansprechen erreichten, erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der BASDAI wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.
BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BASDAI 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der BASDAI ist ein geeignetes Messinstrument zur Beschreibung der Krankheitsaktivität mit Schwerpunkt auf der axialen Manifestation der PsA. Der Fragebogen BASDAI wurde von den Patienten ausgefüllt.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des BASDAI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die zu Baseline eine psoriatische Spondylitis hatten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 18,6 % im Upadacitinib-Arm und 23,5 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des BASDAI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für den BASDAI lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 83 %.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Der BASDAI wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-77: Rücklaufquote für den BASDAI in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Adalimumab n/N (%)
Baseline	112/113 (99,1)	101/102 (99,0)
Woche 12	110/113 (97,3)	99/102 (97,1)
Woche 24	102/113 (90,3)	94/102 (92,2)
Woche 36	103/113 (91,2)	95/102 (93,1)
Woche 56	94/113 (83,2)	85/102 (83,3)
BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-78: Ergebnisse für BASDAI aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 %	68/113 (60,2)	46/102 (45,1)	1,33 [1,03; 1,73] p = 0,0307	1,84 [1,07; 3,16] p = 0,0281	0,15 [0,02; 0,28] p = 0,0259

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G. Population: Full Analysis Set, Patienten mit psoriatischer Spondylitis zu Baseline Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten in der Studie SELECT-PsA 1 deutlich mehr Patienten ein BASDAI50-Ansprechen als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Der Anteil der Patienten, die zu Woche 56 eine Verbesserung des BASDAI um mindestens 50 % erreichten, lag bei ca. 60 % im Upadacitinib-Arm, im Adalimumab-Arm waren es ca. 45 %. Dieser Vorteil zugunsten von Upadacitinib ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,33 [1,03; 1,73]; p = 0,0307). Auch bei der Betrachtung der Sensitivitätsanalyse, in der fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

Dieser Vorteil von Upadacitinib hinsichtlich höherer Ansprechraten zeigt sich auch im zeitlichen Verlauf einer Verbesserung des BASDAI um mindestens 50 % gegenüber Adalimumab in Abbildung 4.

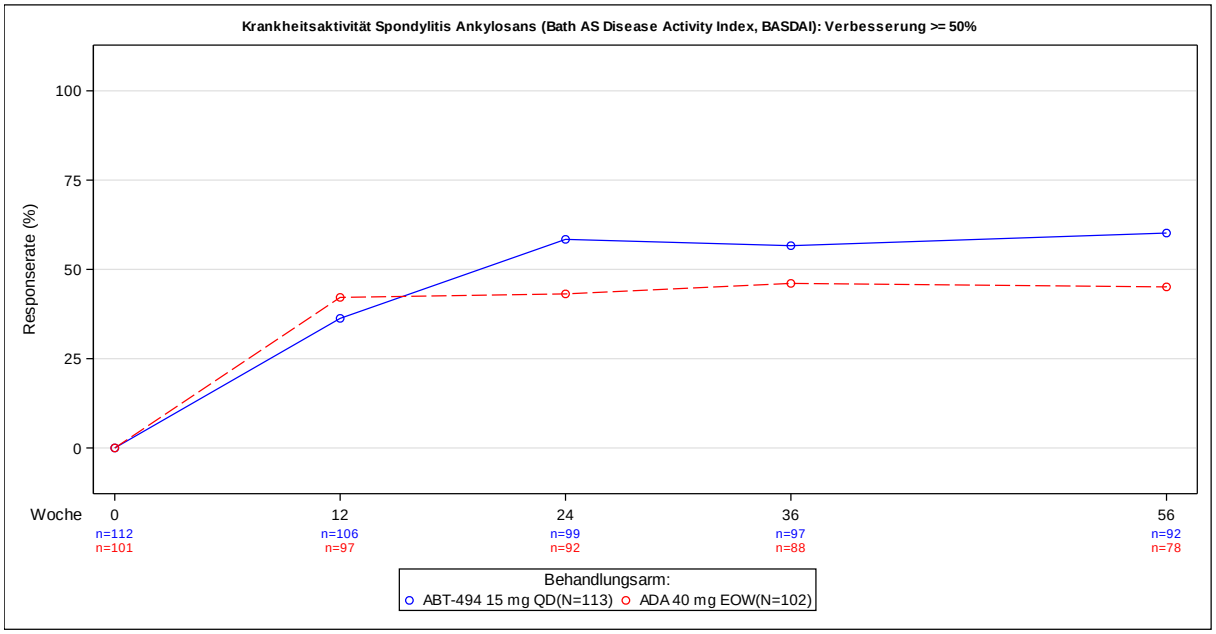


Abbildung 4: Anteile des BASDAI50-Ansprechens unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1
BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

SELECT-PsA 2

Der BASDAI wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.7.2 ASDAS (ergänzende Darstellung) – RCT

Tabelle 4-79: Operationalisierung von ASDAS

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der ASDAS setzt sich aus den Items 2, 3 und 6 des BASDAI (Rückenschnerz, periphere Arthritis und Dauer der Morgensteifigkeit), dem PtGADA und dem hsCRP zusammen. Die Berechnung des ASDAS ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Ein ASDAS < 1,3 entspricht einer inaktiven Erkrankung. Eine Verbesserung des ASDAS um mindestens 1,1 wird als klinisch relevante Verbesserung definiert. Der ASDAS wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ASDAS ≥ 1,1 zu Woche 56 gegenüber Baseline und der Anteil an Patienten mit einem ADAS < 1,3 zu Woche 56. Die Analysen zum ASDAS basieren auf dem FAS, eingeschränkt auf Patienten, die zu Baseline eine psoriatische Spondylitis hatten. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der ASDAS wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.
ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ASDAS 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der ASDAS ist ein validiertes Messinstrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität, der sowohl selbstberichtete Items als auch objektive Messungen umfasst.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des ASDAS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 21,2 % im Upadacitinib-Arm und 25,5 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des ASDAS durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Der ASDAS wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den ASDAS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit Verbesserung des ASDAS ≥ 1,1	68/113 (60,2)	51/102 (50,0)	1,20 [0,94; 1,54] p = 0,1380	1,51 [0,88; 2,60] p = 0,1342	0,10 [-0,03; 0,23] p = 0,1318
Anteil der Patienten mit ASDAS < 1,3	48/113 (42,5)	37/102 (36,3)	1,17 [0,84; 1,63] p = 0,3578	1,29 [0,75; 2,25] p = 0,3595	0,06 [-0,07; 0,19] p = 0,3621

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In der Studie SELECT-PsA 1 zeigte sich ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Upadacitinib hinsichtlich der Verbesserung der Krankheitsaktivität anhand des ASDAS. Im Upadacitinib-Arm erreichten ca. 60 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des ASDAS um mindestens 1,1 Punkte, im Adalimumab-Arm waren es 50 %. Eine inaktive Erkrankung gemessen anhand eines ASDAS < 1,3 zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn erreichten ca. 43 % der Patienten im Upadacitinib-Arm, im Adalimumab-Arm waren es ca. 36 %.

SELECT-PsA 2

Der ASDAS wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.8 Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) – RCT

Tabelle 4-82: Operationalisierung von HAQ-DI

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der HAQ-DI bildet die acht funktionellen Kategorien Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Erreichen von Gegenständen, Greifen und andere tägliche Aktivitäten ab. Die Berechnung des HAQ-DI ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der HAQ-DI wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 44 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,35 Punkte nach 56 Wochen. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,35 Punkte basiert auf dem FAS, eingeschränkt auf Patienten mit einem HAQ-DI ≥ 0,35 zu Baseline. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der HAQ-DI bildet die acht funktionellen Kategorien Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Erreichen von Gegenständen, Greifen und andere tägliche Aktivitäten ab. Die genaue Berechnung des HAQ-DI ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des HAQ-DI zu Baseline bis Woche 24 dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) und dem zugehörigen Baselinewert als Kovariablen. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte, die Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; MMRM: mixed model for repeated measures; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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 4-83: 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; ITT: Intention-to-Treat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der HAQ-DI ist ein etablierter Fragebogen zur Beschreibung des körperlichen Funktionsstatus und wird vom Patienten selbst mittels eines elektronischen Systems ausgefüllt.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des HAQ-DI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,1 % im Upadacitinib-Arm und 19,7 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des HAQ-DI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für den HAQ-DI lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen bei 100 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 84 %.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Die Auswertung des HAQ-DI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn

werden in Tabelle 4-23 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des HAQ-DI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 10,9 % im Upadacitinib-Arm und 18,9 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für den HAQ-DI lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 81 %.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-84: Rücklaufquote für den HAQ-DI in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Adalimumab n/N (%)
Baseline	312/312 (100)	319/319 (100)
Woche 2	303/312 (97,1)	314/319 (98,4)
Woche 4	306/312 (98,1)	312/319 (97,8)
Woche 8	301/312 (96,5)	313/319 (98,1)
Woche 12	300/312 (96,2)	306/319 (95,9)
Woche 16	298/312 (95,5)	306/319 (95,9)
Woche 20	298/312 (95,5)	305/319 (95,6)
Woche 24	294/312 (94,2)	297/319 (93,1)
Woche 28	292/312 (93,6)	295/319 (92,5)
Woche 32	286/312 (91,7)	289/319 (90,6)
Woche 36	286/312 (91,7)	294/319 (92,2)
Woche 44	275/312 (88,1)	277/319 (86,8)
Woche 56	276/312 (88,5)	267/319 (83,7)

HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den HAQ-DI aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,35	193/312 (61,9)	165/319 (51,7)	1,19 [1,04; 1,37] p = 0,0126	1,51 [1,10; 2,07] p = 0,0115	0,10 [0,02; 0,18] p = 0,0111

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set, Patienten mit HAQ-DI ≥ 0,35 zu Baseline
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; HAQ-DI: health assessment questionnaire –disability index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In der Studie SELECT-PsA 1 konnte unter der Behandlung mit Upadacitinib ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf das Erreichen einer Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,35 Punkte gegenüber Baseline im Vergleich zu Adalimumab gezeigt werden. Zum herangezogenen Zeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 62 % der betrachteten Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 52 % der betrachteten Patienten im Adalimumab-Arm eine Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,35 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,19 [1,04; 1,37]; p = 0,0126). Auch bei der Betrachtung der Sensitivitätsanalyse, in der fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

In Abbildung 5 zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab auch im zeitlichen Verlauf.

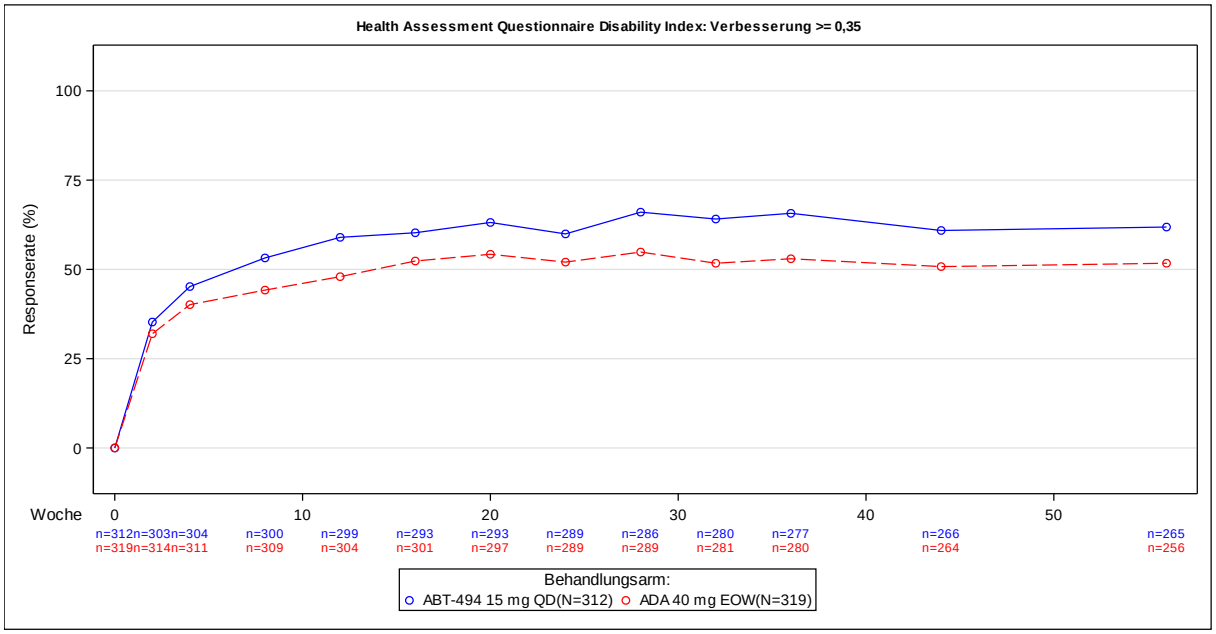


Abbildung 5: Anteile der Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,35 unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1

HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

SELECT-PsA 2

Tabelle 4-86: Rücklaufquote für den HAQ-DI in RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Placebo n/N (%)
Baseline	208/211 (98,6)	209/212 (98,6)
Woche 2	202/211 (95,7)	199/212 (93,9)
Woche 4	206/211 (97,6)	200/212 (94,3)
Woche 8	203/211 (96,2)	194/212 (91,5)
Woche 12	204/211 (96,7)	184/212 (86,8)
Woche 16	195/211 (92,4)	180/212 (84,9)
Woche 20	191/211 (90,5)	174/212 (82,1)
Woche 24	188/211 (89,1)	172/212 (81,1)

HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-87: Ergebnisse für HAQ-DI aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Placebo				Upadacitinib vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Woche 24									
HAQ-DI	182	1,07 (k.A.)	0,74 (k.A.)	-0,33 [-0,40; -0,26]	169	1,22 (k.A.)	1,12 (k.A.)	-0,08 [-0,15; -0,01]	-0,25 [-0,35; -0,15] p < 0,0001

Population: Full Analysis Set
Adjustierung: aktuelle DMARD-Behandlung
Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und dem Hauptstratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline (ja; nein) als Kovariablen.
Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; HAQ-DI: health assessment questionnaire –disability index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

Zu Woche 24 zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Upadacitinib hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus gemessen anhand des HAQ-DI. Dabei wird statistische Signifikanz zugunsten von Upadacitinib (MWD [95 %-KI; p-Wert: -0,25 [-0,35; -0,15]; p < 0,0001]) erreicht.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.9 Morgensteifigkeit – RCT

Tabelle 4-88: Operationalisierung von Morgensteifigkeit

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Morgensteifigkeit wird als eingeschränkte Beweglichkeit auf einer Skala von 0 bis 10 erfasst. Hierfür werden die Dauer (BASDAI Item 6) und Schwere der Morgensteifigkeit (BASDAI Item 5) erfragt. Eine genaue Beschreibung dieser Parameter befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Der BASDAI wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist die mittlere Veränderung der Dauer und der Schwere sowie des Gesamtscores der Morgensteifigkeit zu Baseline bis Woche 56, basierend auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) und dem zugehörigen Baselinewert als Kovariablen. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte, die Mittelwertdifferenz, Hedges' g sowie die jeweils zugehörigen p-Werte. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Morgensteifigkeit wird für die Studie SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.
BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; MMRM: mixed model for repeated measures	

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 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morgensteifigkeit 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Morgensteifigkeit ist ein patientenrelevantes Begleitsymptom der PsA. Der Fragebogen BASDAI, mit dem auch die Morgensteifigkeit erfasst wird, wird von den Patienten ausgefüllt.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des Morgensteifigkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Alle beobachteten Werte werden im Modell berücksichtigt. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 13,2 % im Upadacitinib-Arm und 14,8 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des Morgensteifigkeit durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für die Morgensteifigkeit lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 85 %.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Morgensteifigkeit wird für die Studie SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-90: Rücklaufquote für Morgensteifigkeit (gesamt) in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Adalimumab n/N (%)
Baseline	349/355 (98,3)	351/352 (99,7)
Woche 12	338/355 (95,2)	345/352 (98,0)
Woche 24	324/355 (91,3)	330/352 (93,8)
Woche 36	321/355 (90,4)	326/352 (92,6)
Woche 56	308/355 (86,8)	300/352 (85,2)
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-91: Rücklaufquote für Schwere der Morgensteifigkeit in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Adalimumab n/N (%)
Baseline	349/355 (98,3)	351/352 (99,7)
Woche 12	338/355 (95,2)	345/352 (98,0)
Woche 24	324/355 (91,3)	330/352 (93,8)
Woche 36	321/355 (90,4)	326/352 (92,6)
Woche 56	308/355 (86,8)	300/352 (85,2)
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-92: Rücklaufquote für Dauer der Morgensteifigkeit in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Adalimumab n/N (%)
Baseline	349/355 (98,3)	351/352 (99,7)
Woche 12	338/355 (95,2)	345/352 (98,0)
Woche 24	324/355 (91,3)	330/352 (93,8)
Woche 36	321/355 (90,4)	326/352 (92,6)
Woche 56	308/355 (86,8)	300/352 (85,2)

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Morgensteifigkeit aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Adalimumab				Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Woche 56									
Morgensteifigkeit (gesamt)	341	5,61 (2,55)	1,99 (2,06)	-2,97 (0,11)	348	5,22 (2,64)	2,49 (2,28)	-2,50 (0,11)	-0,47 [-0,74; -0,20], p = 0,0008 Hedges' g: -0,23 [-0,38; -0,08] p = 0,0025
Schwere der Morgensteifigkeit	341	6,19 (2,66)	2,16 (2,30)	-3,33 (0,12)	348	5,81 (2,78)	2,73 (2,52)	-2,79 (0,12)	-0,54 [-0,84; -0,23] p = 0,0006 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09] p = 0,0018
Dauer der Morgensteifigkeit	341	5,03 (3,05)	1,81 (2,10)	-2,59 (0,11)	348	4,62 (3,00)	2,24 (2,38)	-2,21 (0,11)	-0,38 [-0,66; -0,11] p = 0,0059 Hedges' g: -0,19 [-0,34; -0,04] p = 0,0128

Endpunkt	Upadacitinib				Adalimumab				Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Population: Full Analysis Set Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und dem Hauptstratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline (ja; nein) als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar; Hedges' g kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen									

Zu Woche 56 zeigen sich in der Morgensteifikeit statistisch signifikante Behandlungseffekte der Behandlung mit Upadacitinib hinsichtlich der Morgensteifigkeit gemessen anhand der BASDAI-Items 5 und 6. Dabei wird für die Dauer der Morgensteifigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab erreicht (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,38 [-0,66; -0,11]; p = 0,0059; Hedges' g: [95 %-KI]; p-Wert: -0,19 [-0,34; -0,04]; p = 0,0128). Statistisch signifikante Vorteile von Upadacitinib gegenüber Adalimumab ergeben sich außerdem auch für die Schwere der Morgensteifigkeit (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,54 [-0,84; -0,23]; p = 0,0006; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,24 [-0,39; -0,09]; p = 0,0018) und die Morgensteifigkeit gesamt (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,47 [-0,74; -0,20]; p = 0,0008; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,23 [-0,38; -0,08]; p = 0,0025). Auch bei der Betrachtung der Sensitivitätsanalysen, in der fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigen sich die statistisch signifikanten Vorteile von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

In Abbildung 6, Abbildung 7 und Abbildung 8 wird der Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab hinsichtlich der Morgensteifigkeit im zeitlichen Verlauf deutlich.

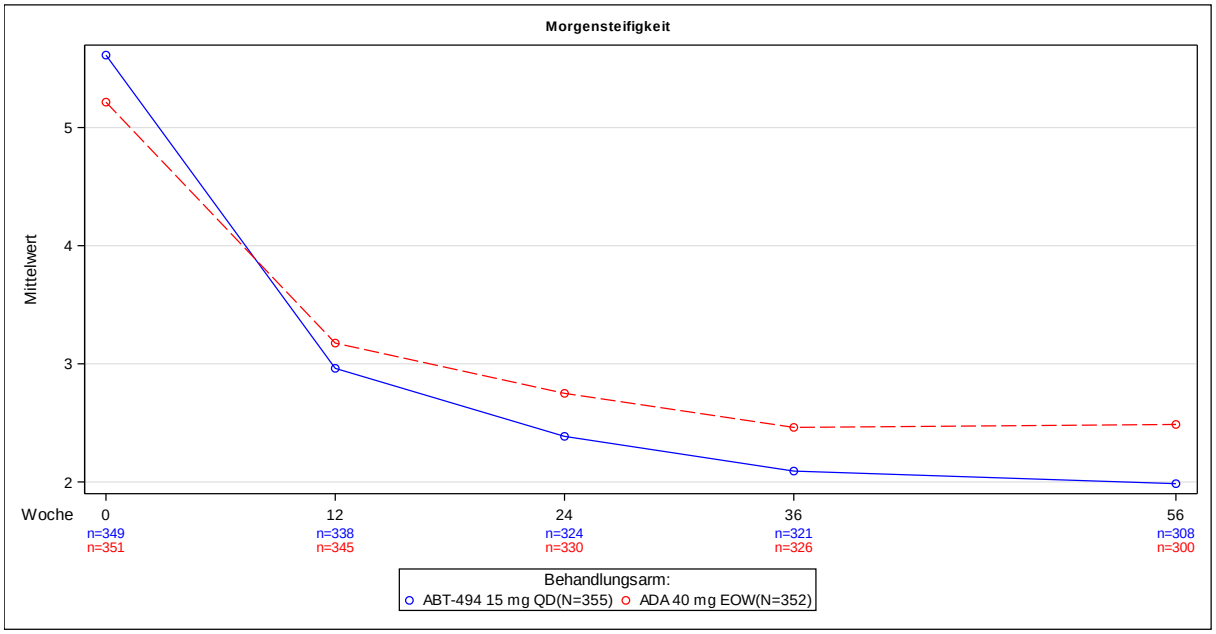


Abbildung 6: Veränderung der mittleren Morgensteifigkeit gesamt unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

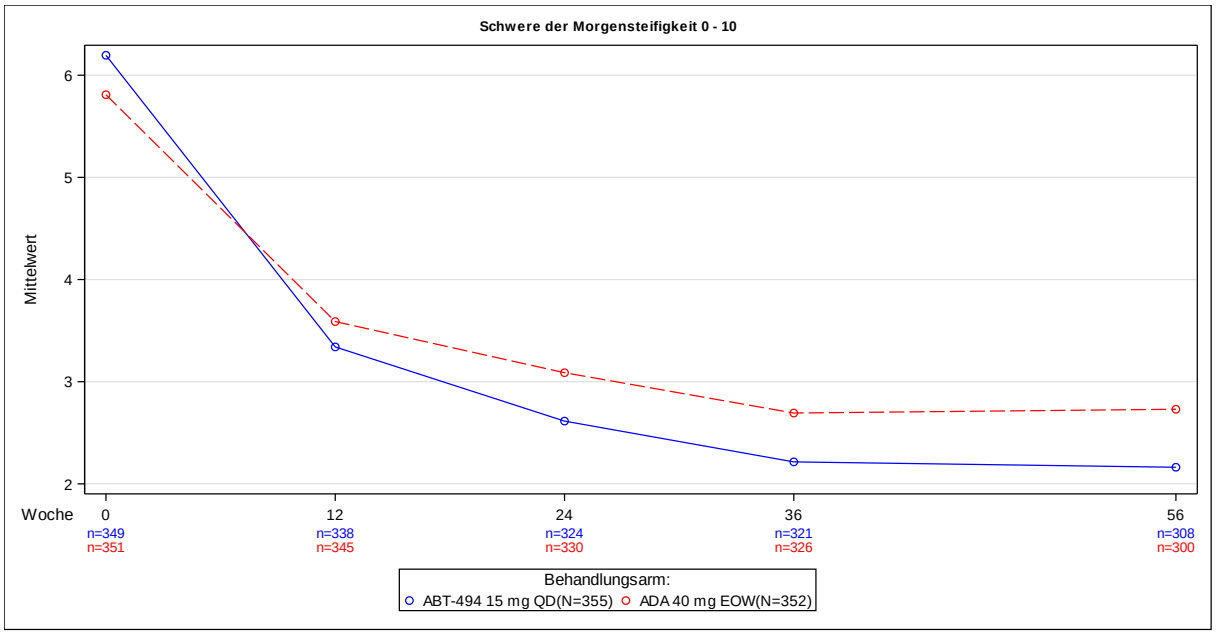


Abbildung 7: Veränderung der mittleren Schwere der Morgensteifigkeit (BASDAI Item 5, NRS 0-10) unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1

BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; NRS: numerical rating scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

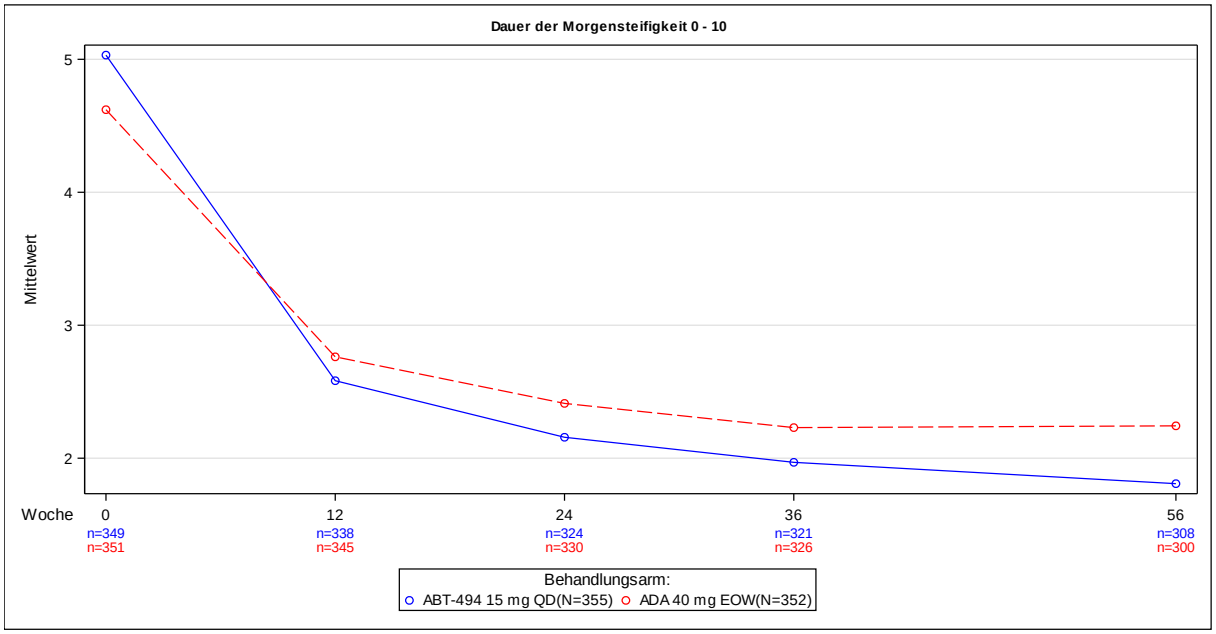


Abbildung 8: Veränderung der mittleren Dauer der Morgensteifigkeit (BASDAI Item 6, 0-10 NRS) unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1
BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; NRS: numerical rating scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

SELECT-PsA 2

Morgensteifigkeit wird für die Studie SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.10 Schmerz (Pain NRS) – RCT

Tabelle 4-94: Operationalisierung von Pain NRS

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Schmerz wurde auf einer Skala von 0 bis 10 von den Patienten beurteilt. Eine genaue Beschreibung dieses Parameters befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Das patientenbeurteilte Schmerzempfinden wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 44 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist die mittlere Veränderung des patientenbeurteilten Schmerzempfindens von Baseline bis Woche 56, basierend auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) und dem zugehörigen Baselinewert als Kovariablen. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte, die Mittelwertdifferenz, Hedges' g sowie die jeweils zugehörigen p-Werte. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Schmerz wurde auf einer Skala von 0 bis 10 von den Patienten beurteilt. Eine genaue Beschreibung dieses Parameters befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des Schmerzes zu Baseline bis Woche 24 dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) und dem zugehörigen Baselinewert als Kovariablen. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte, die Mittelwertdifferenz mit zugehörigem p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; MMRM: mixed model for repeated measures; NRS: numerical 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 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerz 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Pain NRS ist eine valide Skala zur Bestimmung der Schmerzintensität und wird vom Patienten selbst mittels eines elektronischen Systems ausgefüllt.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung der Pain NRS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Alle beobachteten Werte werden im Modell berücksichtigt. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,8 % im Upadacitinib-Arm und 15,1 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des patientenbeurteilten Schmerzempfindens durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für die Pain NRS lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 84 %.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Die Auswertung der Pain NRS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-23 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des patientenbeurteilten Schmerzempfindens durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 10,9 % im Upadacitinib-Arm und 19,3 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für die Pain NRS lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 80 %.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-96: Rücklaufquote für Pain NRS in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Adalimumab n/N (%)
Baseline	351/355 (98,9)	352/352 (100)
Woche 2	343/355 (96,6)	347/352 (98,6)
Woche 4	347/355 (97,7)	345/352 (98,0)
Woche 8	343/355 (96,6)	345/352 (98,0)
Woche 12	341/355 (96,1)	338/352 (96,0)
Woche 16	337/355 (94,9)	337/352 (95,7)
Woche 20	337/355 (94,9)	337/352 (95,7)
Woche 24	328/355 (92,4)	329/352 (93,5)
Woche 28	329/355 (92,7)	327/352 (92,9)
Woche 32	323/355 (91,0)	321/352 (91,2)
Woche 36	325/355 (91,5)	325/352 (92,3)
Woche 44	314/355 (88,5)	308/352 (87,5)
Woche 56	313/355 (88,2)	299/352 (84,9)

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; NRS: numerical rating scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Pain NRS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Adalimumab				Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Woche 56									
Pain NRS	347	6,20 (2,05)	2,51 (2,19)	-2,76 (0,10)	350	6,00 (2,11)	2,94 (2,42)	-2,52 (0,10)	-0,23 [-0,49; 0,03] p = 0,0791

End-punkt	Upadacitinib				Adalimumab				Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Population: Full Analysis Set Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; N: Anzahl Patienten in der Analyse; NRS: numerical rating scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen									

Zu Woche 56 zeigt sich hinsichtlich des patientenbeurteilten Schmerzempfindens eine größere mittlere Veränderung zu Baseline bei einer Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Adalimumab (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,23 [-0,49; 0,03]; p = 0,0791).

Abbildung 9 zeigt die Pain NRS für beide Behandlungsarme im zeitlichen Verlauf. Wobei auch hier ersichtlich wird, dass Patienten im Upadacitinib-Arm im Vergleich zu Baseline im Mittel eine geringere Schmerzintensität aufweisen und bis Woche 56 eine Linderung der Schmerzen beobachtet werden kann.

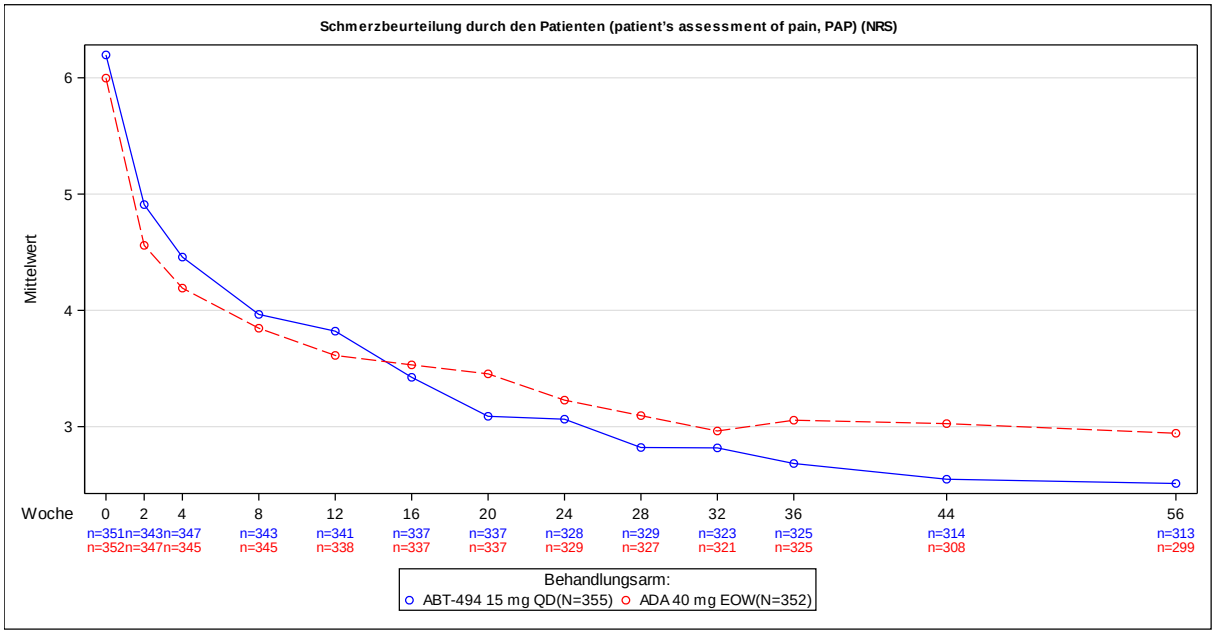


Abbildung 9: Veränderung der mittleren Pain NRS unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1
NRS: numerical rating scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

SELECT-PsA 2

Tabelle 4-98: Rücklaufquote für Pain NRS in RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Placebo n/N (%)
Baseline	208/211 (98,6)	209/212 (98,6)
Woche 2	202/211 (95,7)	199/212 (93,9)
Woche 4	206/211 (97,6)	200/212 (94,3)
Woche 8	203/211 (96,2)	193/212 (91,0)
Woche 12	204/211 (96,7)	184/212 (86,8)
Woche 16	195/211 (92,4)	180/212 (84,9)
Woche 20	191/211 (90,5)	174/212 (82,1)
Woche 24	188/211 (89,1)	171/212 (80,7)

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; NRS: numerical rating scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Pain NRS aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

End-punkt	Upadacitinib				Placebo				Upadacitinib vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Woche 24									
Pain NRS	182	6,2 (k. A.)	3,9 (k. A.)	-2,2 [-2,5; -1,9]	168	6,6 (k. A.)	5,7 (k. A.)	-0,7 [-1,1; -0,4]	-1,5 [-2,0; -1,0] p < 0,0001

Population: Full Analysis Set
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; NRS: numerical rating scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

Zu Woche 24 zeigt sich hinsichtlich des patientenbeurteilten Schmerzempfindens ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten einer Behandlung mit Upadacitinib (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -1,5 [-2,0; -1,0]; p < 0,0001).

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.11 Fatigue (FACIT-F) – RCT

Tabelle 4-100: Operationalisierung von FACIT-F

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Die Erhebung der Fatigue erfolgte mittels des FACIT-F als patientenberichteter Endpunkt. Der FACIT-F ist ein validiertes Messinstrument zur Erfassung der Fatigue. Der Fragebogen zur Fatigue ermittelt mithilfe einer 5-Punkte-Likert-Skala über 13 Fragen einen Gesamtscore, der das Ausmaß der Fatigue beschreibt. Eine genaue Beschreibung dieser Parameter befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Der FACIT-F wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F um ≥ 4 zu Woche 56. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F um ≥ 4 basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Die Erhebung der Fatigue erfolgte mittels des FACIT-F als patientenberichteter Endpunkt. Der FACIT-F ist ein validiertes Messinstrument zu Erfassung der Fatigue. Der Fragebogen zur Fatigue ermittelt mithilfe einer 5-Punkte-Likert-Skala über 13 Fragen einen Gesamtscore, der das Ausmaß der Fatigue beschreibt. Eine genaue Beschreibung dieser Parameter befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des FACIT-F von Baseline bis Woche 24 untersucht. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) und dem zugehörigen Baselinewert als Kovariablen. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte, die Mittelwertdifferenz mit zugehörigem p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden im Modell berücksichtigt.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; MMRM: mixed model for repeated measures; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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 4-101: 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

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.

Der Fragebogen FACIT-F wurde von den Patienten selbst mittels eines elektronischen Systems ausgefüllt.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des FACIT-F in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,5 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des FACIT-F durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für den FACIT-F lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 85 %.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Die Auswertung des FACIT-F in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn

werden in Tabelle 4-23 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des FACIT-F durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 9,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,9 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für den FACIT-F lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 81 %.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-102: Rücklaufquote für den FACIT-F in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Adalimumab n/N (%)
Baseline	350/355 (98,6)	352/352 (100)
Woche 12	344/355 (96,9)	346/352 (98,3)
Woche 24	330/355 (93,0)	332/352 (94,3)
Woche 36	327/355 (92,1)	327/352 (92,9)
Woche 56	313/355 (88,2)	301/352 (85,5)

FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den FACIT-F aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F um ≥ 4	202/355 (56,9)	180/352 (51,1)	1,11 [0,97; 1,28] p = 0,1247	1,26 [0,94; 1,69] p = 0,1275	0,06 [-0,02; 0,13] p = 0,1262

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Unter der Behandlung mit Upadacitinib zeigt sich in der Studie SELECT-PsA 1 ein numerischer Vorteil gegenüber Adalimumab im Hinblick auf die Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F um ≥ 4 Punkte. Der Anteil an Patienten, die zu Woche 56 eine Verbesserung des FACIT-F um mindestens 4 Punkte erreichten, lag bei ca. 57 % im Upadacitinib-Arm gegenüber ca. 51 % im Adalimumab-Arm. Eine höhere Ansprechrate im Upadacitinib-Arm wird auch in Abbildung 10 im zeitlichen Verlauf ersichtlich.

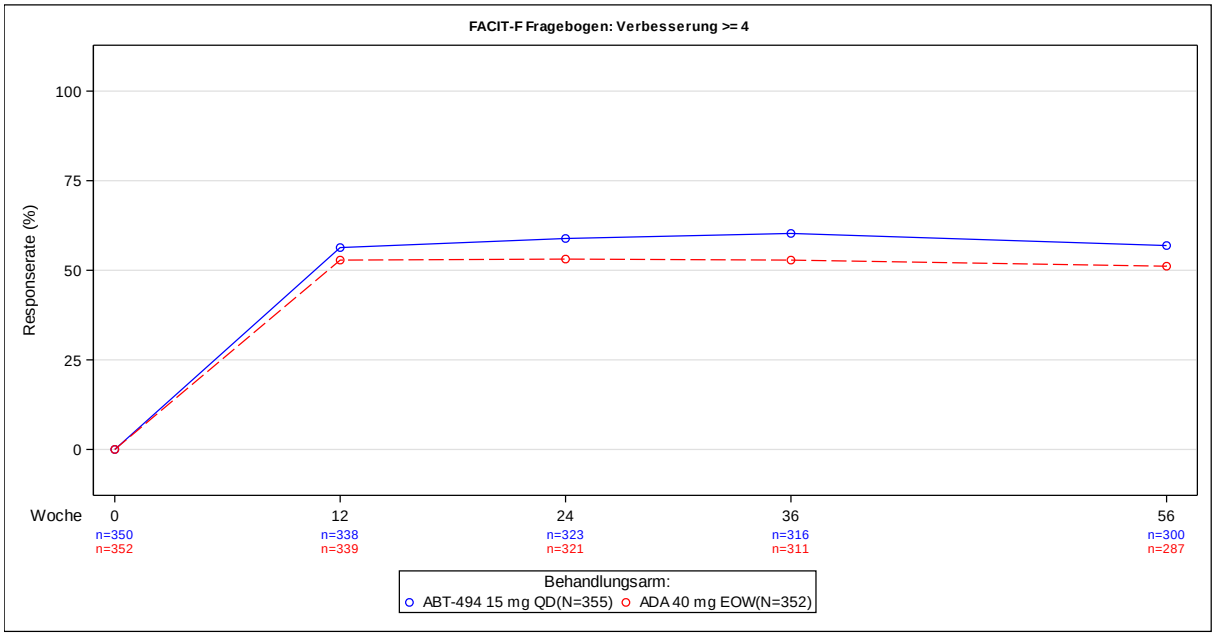


Abbildung 10: Anteile der Verbesserung des FACIT-F um mindestens 4 Punkte unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1
FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

SELECT-PsA 2

Tabelle 4-104: Rücklaufquote für den FACIT-F in RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Placebo n/N (%)
Baseline	208/211 (98,6)	208/212 (98,1)
Woche 12	205/211 (97,2)	195/212 (92,0)
Woche 24	191/211 (90,5)	172/212 (81,1)

FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-105: Ergebnisse für FACIT-F aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Placebo				Upadacitinib vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Woche 24									
FACIT-F	183	28,2 (k.A.)	32,9 (k.A.)	4,7 [3,4; 6,0]	167	26,9 (k.A.)	29,1 (k.A.)	1,4 [0,0; 2,7]	3,3 [1,5; 5,2] p = 0,0005

Population: Full Analysis Set
Adjustierung: aktuelle DMARD-Behandlung
Mittelwertdifferenzen basieren auf MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und den zugehörigen Baselinewert und den Stratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

Zu Woche 24 zeigen sich positive Effekte der Behandlung mit Upadacitinib hinsichtlich der Fatigue gemessen anhand des FACIT-F. Dabei wird statistische Signifikanz zugunsten von Upadacitinib erreicht (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 3,3 [1,5; 5,2]; p = 0,0005).

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.12 Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA) – RCT

Tabelle 4-106: Operationalisierung von PtGADA

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Zur Beurteilung der patientenberichteten globalen Krankheitsaktivität wurde der PtGADA eingesetzt, durch den der Patient die Krankheitsaktivität mithilfe einer NRS auf einer Skala von 0 bis 10 (0: keine Symptome; 10: stärkste vorstellbare Symptome) einschätzt. Der PtGADA erfasst dabei die Krankheitsaktivität im Gesamten. Eine genaue Beschreibung des PtGADA befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. Der PtGADA wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 44 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist die mittlere Veränderung des PtGADA von Baseline bis Woche 56, basierend auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekt sowie der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als feste Effekte und dem zugehörigen Baselinewert als Kovariablen. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte, die Mittelwertdifferenz, Hedges' g sowie die jeweils zugehörigen p-Werte. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der PtGADA wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; MMRM: mixed model for repeated measures; NRS: numerical rating scale; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität	

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 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PtGADA 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die PtGADA ist eine valide Skala zur Bestimmung der patientenberichteten globalen Krankheitsaktivität und wird vom Patienten selbst mittels eines elektronischen Systems ausgefüllt.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung des PtGADA in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,8 % im Upadacitinib-Arm und 15,1 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des PtGADA durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für das PtGADA lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 84 %.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Der PtGADA wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-108: Rücklaufquote für den PtGADA in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Adalimumab n/N (%)
Baseline	351/355 (98,9)	352/352 (100)
Woche 2	343/355 (96,6)	347/352 (98,6)
Woche 4	347/355 (97,7)	345/352 (98,0)
Woche 8	343/355 (96,6)	345/352 (98,0)
Woche 12	341/355 (96,1)	338/352 (96,0)
Woche 16	337/355 (94,9)	337/352 (95,7)
Woche 20	337/355 (94,9)	337/352 (95,7)
Woche 24	328/355 (92,4)	329/352 (93,5)
Woche 28	329/355 (92,7)	327/352 (92,9)
Woche 32	323/355 (91,0)	321/352 (91,2)
Woche 36	325/355 (91,5)	325/352 (92,3)
Woche 44	314/355 (88,5)	308/352 (87,5)
Woche 56	313/355 (88,2)	299/352 (84,9)

N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-109: Ergebnisse für PtGADA aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

End-punkt	Upadacitinib				Adalimumab				Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Woche 56									
PtGADA	347	6,61 (2,03)	2,59 (2,23)	-3,10 (0,10)	350	6,39 (2,01)	3,04 (2,39)	-2,85 (0,10)	-0,26 [-0,51; -0,004] p = 0,0467 Hedges' g: -0,14 [-0,29; 0,01] p = 0,0664

End-punkt	Upadacitinib				Adalimumab				Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Population: Full Analysis Set Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und dem Hauptstratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline (ja; nein) als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar; Hedges' g kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen									

In der Studie SELECT-PsA 1 zeigt sich unter der Behandlung mit Upadacitinib ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf den PtGADA gegenüber Adalimumab zu Woche 56 (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,26 [-0,51; -0,004]; p = 0,0467; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,14 [-0,29; 0,01]; p = 0,0664).

Abbildung 11 zeigt den PtGADA für beide Behandlungsarme im zeitlichen Verlauf. Bei der Betrachtung der Kurvenverläufe wird der Vorteil einer Upadacitinib-Behandlung hinsichtlich desPtGADA über die Zeit ersichtlich.

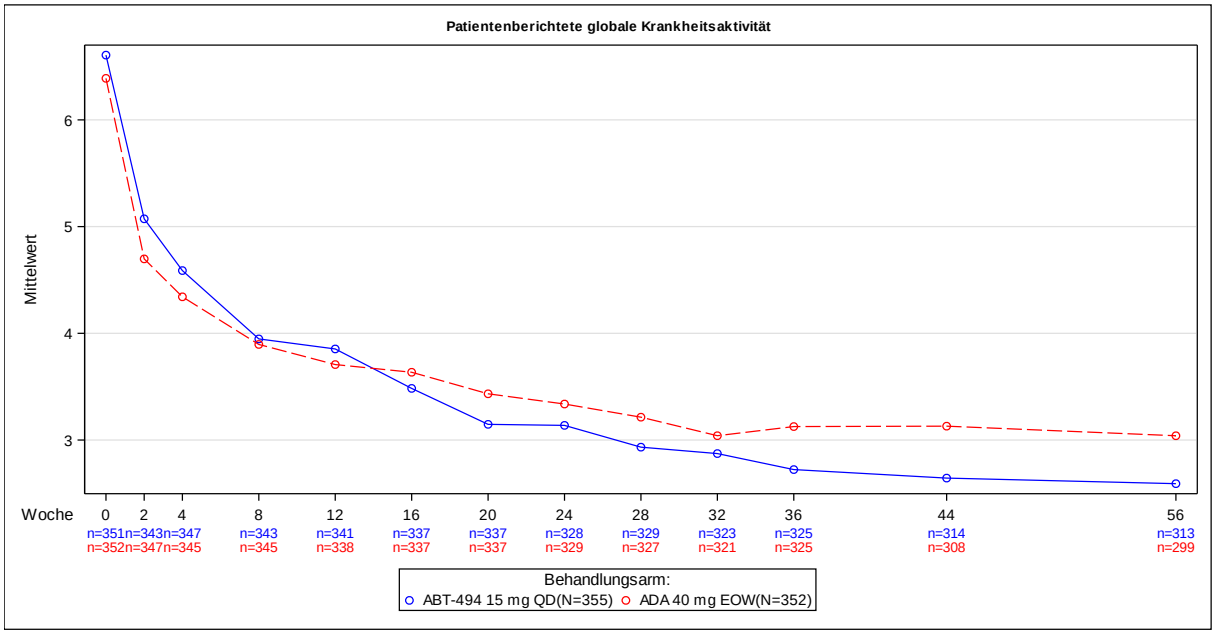


Abbildung 11: Veränderung des PtGADA unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1

PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

SELECT-PsA 2

Der PtGADA wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.13 Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

Tabelle 4-110: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde die EQ-5D VAS eingesetzt, ein standardisiertes, generisches Erhebungsinstrument, durch welches der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 (0: schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand; 100: bester vorstellbarer Gesundheitszustand) einschätzt. Die EQ-5D VAS wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 56, basierend auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) und dem zugehörigen Baselinewert als Kovariablen. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte, die Mittelwertdifferenz, Hedges' g sowie die jeweils zugehörigen p-Werte. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Die EQ-5D VAS wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; FAS: Full Analysis Set; MMRM: mixed model for repeated measures; 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 4-111: 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; ITT: Intention-to-Treat; ND: nicht dargestellt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die EQ-5D VAS ist ein validiertes Messinstrument zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustands und wird vom Patienten selbst eingeschätzt.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung der EQ-5D VAS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,8 % im Upadacitinib-Arm und 14,8 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung der EQ-5D VAS durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für der EQ-5D VAS lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 85 %.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Die EQ-5D VAS wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-112: Rücklaufquote für den EQ-5D VAS in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Adalimumab n/N (%)
Baseline	349/355 (98,3)	351/352 (99,7)
Woche 12	344/355 (96,9)	345/352 (98,0)
Woche 24	329/355 (92,7)	331/352 (94,0)
Woche 36	327/355 (92,1)	327/352 (92,9)
Woche 56	313/355 (88,2)	300/352 (85,2)

EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den EQ-5D VAS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib				Adalimumab				Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Woche 56									
EQ-5D VAS	341	53,53 (21,67)	76,45 (17,19)	17,99 (0,98)	348	53,62 (21,15)	72,00 (20,33)	15,48 (0,95)	2,51 [0,08; 4,93] p = 0,0428 Hedges' g: 0,14 [-0,01; 0,29] p = 0,0671

Population: Full Analysis Set
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und dem Stratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar; Hedges' g kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

In der Studie SELECT-PsA 1 zeigt sich unter der Behandlung mit Upadacitinib ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen mit dem EQ-5D VAS (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 2,51 [0,08; 4,93]; p = 0,0428; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: 0,14 [-0,01; 0,29]; p = 0,0671).

Abbildung 12 zeigt den allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS für beide Behandlungsarme im zeitlichen Verlauf. Bei der Betrachtung der Kurvenverläufe wird der Vorteil einer Upadacitinib-Behandlung hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands über die Zeit ersichtlich.

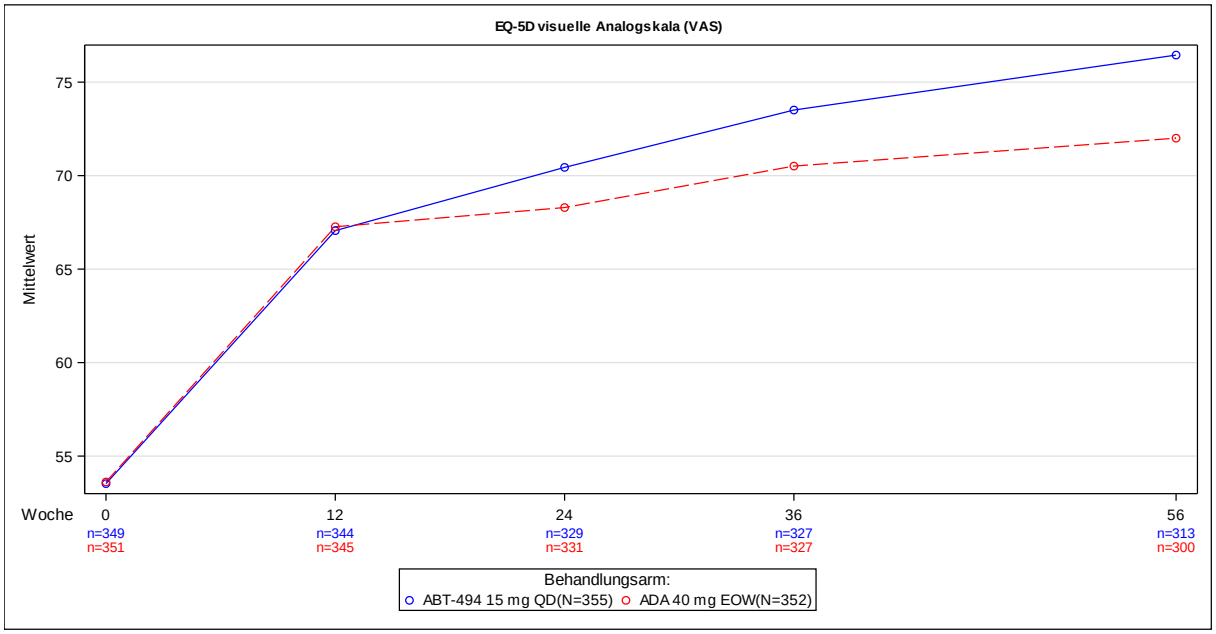


Abbildung 12: Veränderung der EQ-5D VAS unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1

EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

SELECT-PsA 2

Die EQ-5D VAS wird für die SELECT-PsA 2 nicht dargestellt.

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.14 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 PCS/MCS) – RCT

Tabelle 4-114: Operationalisierung von SF-36 PCS/MCS

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Der SF-36 erfasst acht Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels 36 Items. Aus diesen Dimensionen können die Summenscores PCS und MCS errechnet werden. Die Berechnung des SF-36 PCS und des SF-36 MCS ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der SF-36 wurde zu folgenden Messzeitpunkten bestimmt: zu Baseline, Woche 12, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 56. Hauptanalyse der Nutzenbewertung ist der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS um ≥ 5 sowie der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS um ≥ 5 zu Woche 56. Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS bzw. SF-36 MCS um ≥ 5 basiert auf dem FAS. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung und der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Behandlungsabbruch wurden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt.
SELECT-PsA 2	Der SF-36 erfasst acht Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels 36 Items. Aus diesen Dimensionen kann der Summenscore PCS errechnet werden. Die Berechnung des SF-36 PCS ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Für das vorliegende Dossier wird die mittlere Veränderung des SF-36 PCS von Baseline bis Woche 24 untersucht. Die statistische Analyse erfolgte mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie der Hauptstratifizierungsvariable DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein) und dem zugehörigen Baselinewert als Kovariablen. Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die Least-Squares-Mittelwerte, die Mittelwertdifferenz mit zugehörigem p-Wert. Alle beobachteten Daten wurden in dem Modell berücksichtigt.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FAS: Full Analysis Set; GLM: generalisiertes lineares Modell; MCS: mental health component summary score; MMRM: mixed model for repeated measures; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PCS: physical health component summary score; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; 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 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 PCS/MCS 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
SELECT-PsA 2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

ITT: Intention-to-Treat; MCS: mental health component summary score; PCS: physical health component summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: short form – 36

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der SF-36 ist ein etabliertes Messinstrument für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und wird vom Patienten selbst mittels eines elektronischen Systems ausgefüllt.

SELECT-PsA 1

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-17 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,5 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 85 %.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

SELECT-PsA 2

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Werte zu Studienbeginn werden in Tabelle 4-23 im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 9,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,4 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 81 %.

Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 PCS und MCS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-116: Rücklaufquote für den SF-36 PCS in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	**Upadacitinib n/N (%)**	**Adalimumab n/N (%)**
Baseline	351/355 (98,9)	352/352 (100)
Woche 12	344/355 (96,9)	346/352 (98,3)
Woche 24	330/355 (93,0)	333/352 (94,6)
Woche 36	327/355 (92,1)	327/352 (92,9)
Woche 56	313/355 (88,2)	301/352 (85,5)

N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; PCS: physical health component summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: short form – 36

Tabelle 4-117: Rücklaufquote für den SF-36 MCS in RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Adalimumab n/N (%)
Baseline	351/355 (98,9)	352/352 (100)
Woche 12	344/355 (96,9)	346/352 (98,3)
Woche 24	330/355 (93,0)	333/352 (94,6)
Woche 36	327/355 (92,1)	327/352 (92,9)
Woche 56	313/355 (88,2)	301/352 (85,5)

MCS: mental health component summary score; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: short form – 36

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den SF-36 aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS ≥ 5	246/355 (69,3)	194/352 (55,1)	1,26 [1,12; 1,41] p = 0,0001	1,84 [1,35; 2,51] p = 0,0001	0,14 [0,07; 0,21] p < 0,0001
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS ≥ 5	152/355 (42,8)	115/352 (32,7)	1,31 [1,08; 1,59] p = 0,0058	1,54 [1,14; 2,10] p = 0,0055	0,10 [0,03; 0,17] p = 0,0051

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set
Adjustierung: DMARD-Behandlung zu Baseline (ja, nein)
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; MCS: mental health component summary score; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PCS: physical health component summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: short form – 36

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten in der Studie SELECT-PsA 1 deutlich mehr Patienten eine Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5 Punkten als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Der Anteil der Patienten, die zu Woche 56 eine Verbesserung des SF-36 (PCS) von mindestens 5 Punkten erreichten, lag im Upadacitinib-Arm bei ca. 69 % und im

Adalimumab-Arm bei ca. 55 %. Dieser Vorteil zugunsten von Upadacitinib ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,26 [1,12; 1,41]; p = 0,0001). Hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5 Punkten zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Upadacitinib. Der Anteil der Patienten, die zu Woche 56 eine Verbesserung des SF-36 (MCS) von mindestens 5 Punkten erreichten, lag im Upadacitinib-Arm bei ca. 43 % und im Adalimumab-Arm bei ca. 33 % (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,31 [1,08; 1,59]; p = 0,0058). Auch bei der Betrachtung der Sensitivitätsanalysen, in denen fehlende Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

In Abbildung 13 und Abbildung 14 wird der Vorteil der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Adalimumab hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im zeitlichen Verlauf deutlich.

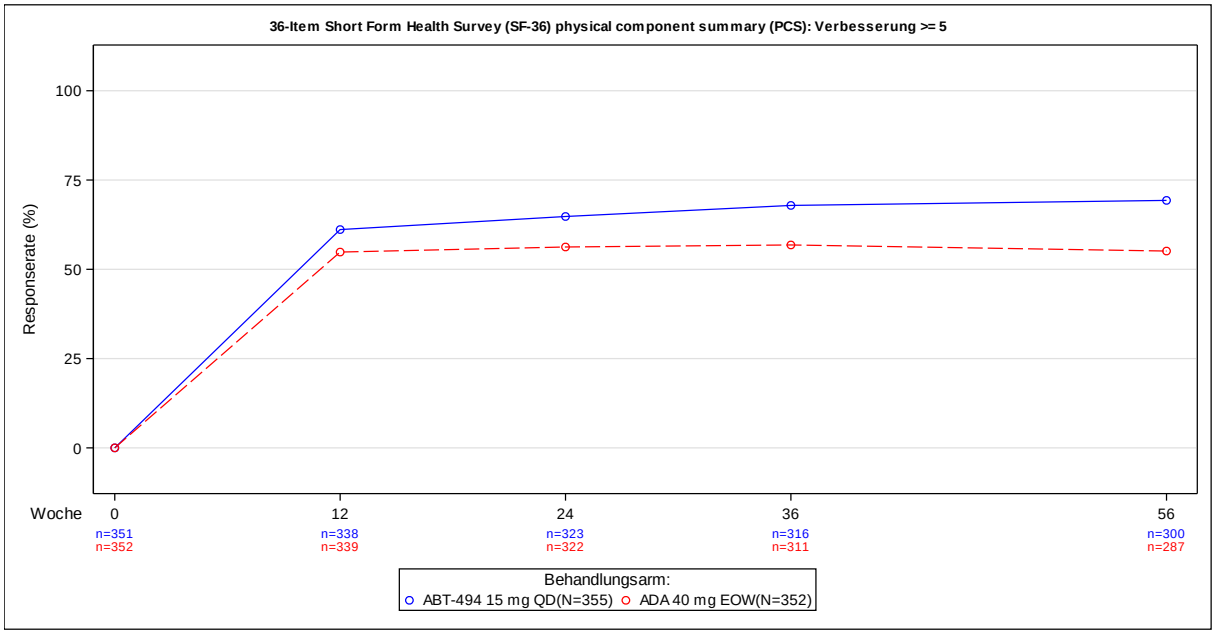


Abbildung 13: Anteile der Verbesserung des SF-36 PCS um ≥ 5 unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1

PCS: physical health component summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: short form – 36

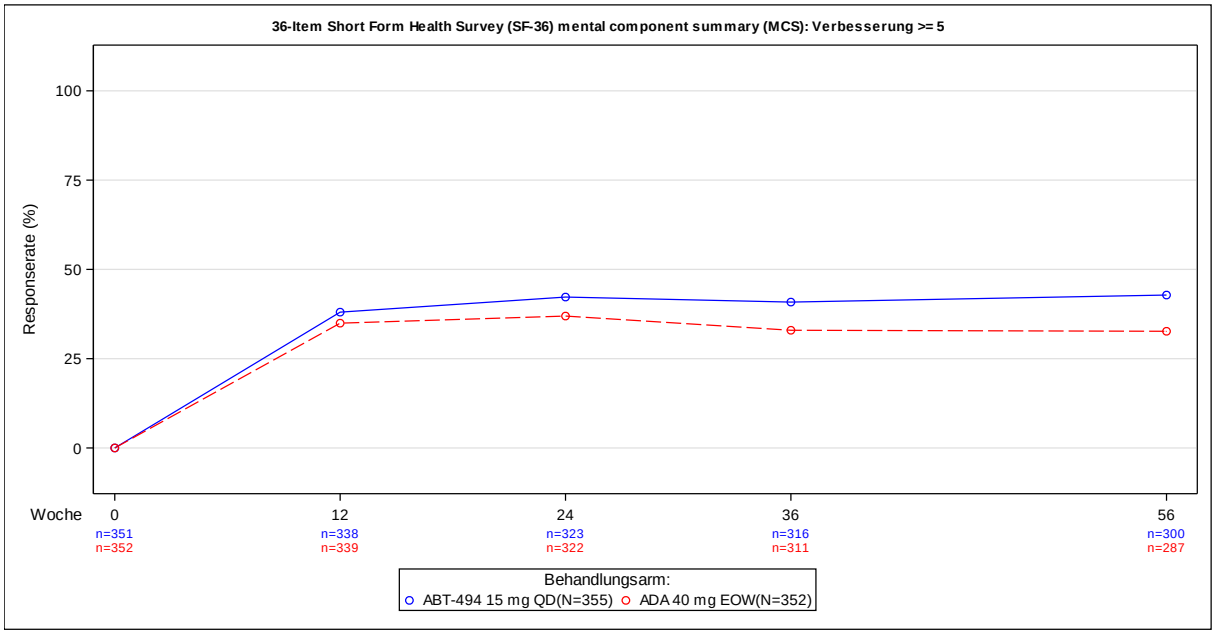


Abbildung 14: Anteile der Verbesserung des SF-36 MCS um ≥ 5 unter Upadacitinib (ABT-494) und Adalimumab aus RCT SELECT-PsA 1

MCS: mental health component summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: short form – 36

SELECT-PsA 2

Tabelle 4-119: Rücklaufquote für den SF-36 PCS in RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Upadacitinib n/N (%)	Placebo n/N (%)
Baseline	208/211 (98,6)	209/212 (98,6)
Woche 12	205/211 (97,2)	196/212 (92,5)
Woche 24	191/211 (90,5)	173/212 (81,6)

N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Wert; PCS: physical health component summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: short form – 36

Tabelle 4-120: Ergebnisse für SF-36 PCS aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

End-punkt	Upadacitinib				Placebo				Upadacitinib vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW [95 %-KI]	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Woche 24									
SF-36 PCS	183	35,18 (k. A.)	41,71 (k. A.)	6,38 [5,28; 7,48]	168	34,86 (k. A.)	36,35 (k. A.)	1,34 [0,19; 2,49]	5,04 [3,45; 6,63] p < 0,0001

Population: Full Analysis Set
Adjustierung: aktuelle DMARD-Behandlung
Mittelwertdifferenzen basieren auf MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und den zugehörigen Baselinewert und den Stratifizierungsfaktor DMARD-Behandlung zu Baseline als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model for repeated measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PCS: physical health component summary score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: short form – 36; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

Zu Woche 24 zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Upadacitinib hinsichtlich des SF-36 PCS (MWD [95 %-KI; p-Wert: 5,04 [3,45; 6,63]; p < 0,0001]).

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.15 Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-121: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
SELECT-PsA 1	Folgende unerwünschte Ereignisse (UE) werden dargestellt • UE gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) • Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) • UE, die zum Tod führten • UE nach SOC und PT gemäß Formatvorlage Im Prüfplan präspezifizierte UE von speziellem Interesse (UESI) waren: • Schwerwiegende Infektionen (CMQ: Infektion eingeschränkt auf SUE) • Opportunistische Infektion (CMQ: opportunistische Infektion ohne Herpes Zoster und Tuberkulose) • Mögliche Malignität (SMQ (eng): Malignität) o Malignität (SMQ (eng): maligne Tumoren) o Nicht melanomer Hautkrebs (NMSC) (SMQ (eng): Hautkrebs ohne CMQ Melanom) o Malignität nicht NMSC (maligne Tumore ohne NMSC) o Lymphome (SMQ (weit): maligne Lymphome) • Hepatische Störung (SMQ (eng): Wirkstoff abhängige hepatische Störung) • Gastrointestinale Perforation (basierend auf bewerteten Ereignissen) • Anämie (CMQ: nicht hämolytische und nicht aplastische Anämien) • Neutropenie (CMQ: hämatologische Toxizität – Neutropenie) • Lymphopenie (CMQ: hämatologische Toxizität – Lymphopenie) • Herpes Zoster (CMQ: Herpes Zoster) • Erhöhte Kreatinphosphokinase (CPK) (PT) • Nierendysfunktion (SMQ (eng): akutes Nierenversagen) • Aktive Tuberkulose (CMQ: aktive Tuberkulose)

Studie	Operationalisierung
	• Bewertete kardiovaskuläre Ereignisse • Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (major adverse cardiovascular events) (MACE): o Kardiovaskulärer Tod o Nicht tödlicher Myokardinfarkt o Nicht tödlicher Schlaganfall • Andere bewertete kardiovaskuläre Ereignisse • Unbestimmte/unbekannte Todesursache • Bewertete thrombotische Ereignisse • Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) o Tiefe Beinvenenthrombose o Lungenembolie • Andere Venenthrombosen • Arterielle thromboembolische Ereignisse (nicht kardial, nicht neurologisch) UE wurden von Behandlungsbeginn bis Behandlungsende erhoben. Bei Patienten ohne Behandlungsabbruch zu Woche 56 werden alle UE bis zu diesem Zeitpunkt erfasst. Bei Patienten mit vorzeitigem Abbruch der Behandlung vor Woche 56 werden UE zuzüglich einer Nachbeobachtungsdauer von 30 Tagen bei Upadacitinib und 70 Tagen bei Adalimumab erfasst. UE von speziellem Interesse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.15 dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Die vollständigen Analysen sind in Anhang 4-G enthalten. Eine Darstellung der SOC/PT (gemäß Häufigkeitskriterien der Formatvorlage) erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1.15 sofern ein signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Die vollständigen Analysen sind in Anhang 4-G enthalten. Analyse der Nutzenbewertung ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE bis Woche 56. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung als Kovariable. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Die Analyse der UE basierte auf dem Safety Analysis Set. Dieses umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Gesamtraten der UE, bei denen die erkrankungsbezogenen Ereignisse unberücksichtigt bleiben, werden entsprechend der beschriebenen Analysen berechnet und sind in Anhang 4-G enthalten.
SELECT-PsA 2	Folgende UE werden dargestellt • UE gesamt • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) • Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) • UE, die zum Tod führten • UE in ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm UE wurden von Behandlungsbeginn bis Behandlungsende erhoben. Bei Patienten ohne Behandlungsabbruch zu Woche 24 werden alle UE bis zu diesem Zeitpunkt erfasst. Bei Patienten mit vorzeitigem Abbruch der Behandlung vor Woche 24 werden UE zuzüglich einer Nachbeobachtungsdauer von 30 Tagen erfasst. Die Darstellung der UE erfolgt deskriptiv zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn, dazu werden die Häufigkeiten pro Behandlungsarm berichtet. Die Analyse der UE basierte

Studie	Operationalisierung
	auf dem Safety Analysis Set. Dieses umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
CMQ: company MedDRA query; CPK: Kreatinphosphokinase; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; GLM: generalisiertes lineares Modell; MACE: major adverse cardiovascular events; MedDRA: medical dictionary for regulatory activities; NMSC: nicht melanomer Hautkrebs; OR: Odds-Ratio; PT: preferred term; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SMQ: standardized MedDRA query; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VTE: venöse thromboembolische Ereignisse	

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 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit 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
SELECT-PsA 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SELECT-PsA 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß good-clinical-practice (GCP)-Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE.

SELECT-PsA 1

Die Prüfärzte und Patienten waren in der Studie SELECT-PsA 1 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. UE wurden von Behandlungsbeginn bis Behandlungsende erhoben. Bei Patienten ohne Behandlungsabbruch zu Woche 56 wurden alle UE bis zu diesem Zeitpunkt erfasst. Bei Patienten mit vorzeitigem Abbruch der Behandlung vor Woche 56 wurden UE zuzüglich einer Nachbeobachtungsdauer

von 30 Tagen bei Upadacitinib und 70 Tagen bei Adalimumab erfasst. Da in der untersuchten Labelpopulation kein UE während der Nachbeobachtungsdauer aufgetreten ist, bestehen keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt UE nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt UE als niedrig eingestuft.

SELECT-PsA 2

Die Prüfärzte und Patienten waren in der Studie SELECT-PsA 2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es bestehen keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt UE nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt UE als niedrig eingestuft.

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

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-123: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
UE	272/355 (76,6)	272/352 (77,3)	0,99 [0,91; 1,07] p = 0,8367	0,96 [0,68; 1,37] p = 0,8367	-0,01 [-0,07; 0,06] p = 0,8367
SUE	23/355 (6,5)	28/352 (8,0)	0,81 [0,48; 1,39] p = 0,4492	0,80 [0,45; 1,42] p = 0,4490	-0,01 [-0,05; 0,02] p = 0,4483
UE mit Schweregrad ≥ 3	32/355 (9,0)	37/352 (10,5)	0,86 [0,55; 1,34] p = 0,5029	0,84 [0,51; 1,39] p = 0,5028	-0,01 [-0,06; 0,03] p = 0,5024
UE mit Schweregrad < 3	267/355 (75,2)	270/352 (76,7)	0,98 [0,90; 1,07] p = 0,6423	0,92 [0,65; 1,30] p = 0,6423	-0,01 [-0,08; 0,05] p = 0,6422

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führten	16/355 (4,5)	23/352 (6,5)	0,69 [0,37; 1,28] p = 0,2410	0,68 [0,35; 1,30] p = 0,2404	-0,02 [-0,05; 0,01] p = 0,2377
UE, die zum Tod führten	0/355 (0,0)	0/352 (0,0)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UESI	221/355 (62,3)	205/352 (58,2)	1,07 [0,95; 1,21] p = 0,2760	1,18 [0,87; 1,60] p = 0,2756	0,04 [-0,03; 0,11] p = 0,2750
SUESI	13/355 (3,7)	11/352 (3,1)	1,17 [0,53; 2,58] p = 0,6938	1,18 [0,52; 2,67] p = 0,6937	0,01 [-0,02; 0,03] p = 0,6933
Schwere UESI	23/355 (6,5)	18/352 (5,1)	1,27 [0,70; 2,31] p = 0,4387	1,29 [0,68; 2,43] p = 0,4384	0,01 [-0,02; 0,05] p = 0,4370
Nicht schwere UESI	213/355 (60,0)	202/352 (57,4)	1,05 [0,92; 1,18] p = 0,4806	1,11 [0,83; 1,50] p = 0,4804	0,03 [-0,05; 0,10] p = 0,4802

Population: Safety Analysis Set
Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; NA: nicht anwendbar; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
SUESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; UE: unerwünschtes Ereignis;
UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

In den Gesamtraten der UE zeigen sich bei den UE aller Schweregrade, SUE, UE mit Schweregrad < 3, UE mit Schweregrad ≥ 3 sowie zum Therapieabbruch führende UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch bei Nichtberücksichtigung der erkrankungsbezogene Ereignisse in den Gesamtraten werden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Upadacitinib und Adalimumab beobachtet (Anhang 4-G).

Innerhalb des Zeitraums, der für die Bewertung der UE herangezogen wurde (Datenschnitt vom 24. Juli 2020), traten in der Zielpopulation in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) aller Schweregrade mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
Lymphopenie	10/355 (2,8)	1/352 (0,3)	9,92 [1,28; 77,05] p = 0,0283	10,17 [1,30; 79,90] p = 0,0274	0,03 [0,01; 0,04] p = 0,0061
erhöhte Kreatin-phosphokinase	42/355 (11,8)	25/352 (7,1)	1,67 [1,04; 2,67] p = 0,0343	1,76 [1,04; 2,95] p = 0,0336	0,05 [0,00; 0,09] p = 0,0311

Population: Safety Analysis Set
Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Tabelle 4-125: Ergebnisse für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 56					
nicht schwere Lymphopenie	10/355 (2,8)	1/352 (0,3)	9,92 [1,28; 77,05] p = 0,0283	10,17 [1,30; 79,90] p = 0,0274	0,03 [0,01; 0,04] p = 0,0061
nicht schwere Erhöhung der Kreatin-phosphokinase	40/355 (11,3)	23/352 (6,5)	1,72 [1,06; 2,82] p = 0,0297	1,82 [1,06; 3,10] p = 0,0290	0,05 [0,01; 0,09] p = 0,0265

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population: Safety Analysis Set Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

In der RCT SELECT-PsA 1 traten keine schweren UE sowie keine SUE von speziellem Interesse mit einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt auf. Daher entfällt die tabellarische Darstellung in diesem Abschnitt. Die Auswertungen finden sich in Anhang 4-G.

Insgesamt sind die in Tabelle 4-124 aufgeführten UE von speziellem Interesse überwiegend der Kategorie nicht schwer zuzuordnen. Ein signifikanter Behandlungseffekt zeigt sich lediglich bei der Lymphopenie sowie der Erhöhung der Kreatinphosphokinase gesehen über alle Schweregrade sowie bei nicht schweren UE, siehe

Tabelle 4-125. Bei den UESI Lymphopenie und Erhöhung der Kreatinphosphokinase handelt es sich um nicht patientenrelevante Ereignisse, da beide Laborparameter darstellen und somit nicht bewertungsrelevant sind.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT SELECT-PsA 1 aufgetreten sind

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
PT Grippe	13/355 (3,7)	3/352 (0,9)	4,30 [1,24; 14,95] p = 0,0219	4,42 [1,25; 15,66] p = 0,0212	0,03 [0,01; 0,05] p = 0,0114

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
SOC Untersuchungen					
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	42/355 (11,8)	25/352 (7,1)	1,67 [1,04; 2,67] p = 0,0343	1,76 [1,04; 2,95] p = 0,0336	0,05 [0,00; 0,09] p = 0,0311
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
PT Psoriasis	4/355 (1,1)	13/352 (3,7)	0,31 [0,10; 0,93] p = 0,0362	0,30 [0,10; 0,92] p = 0,0354	-0,03 [-0,05; -0,003] p = 0,0257
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
PT Reaktion an der Injektionsstelle	0/355 (0,0)	10/352 (2,8)	0,05 [0,00; 0,80] p = 0,0347	0,05 [0,00; 0,79] p = 0,0335	-0,03 [-0,05; -0,01] p = 0,0013
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT Leukopenie	14/355 (3,9)	4/352 (1,1)	3,47 [1,15; 10,44] p = 0,0268	3,57 [1,16; 10,96] p = 0,0260	0,03 [0,00; 0,05] p = 0,0171
SOC Gefäßerkrankungen					
PT Hypertonie	24/355 (6,8)	12/352 (3,4)	1,98 [1,01; 3,90] p = 0,0475	2,05 [1,01; 4,18] p = 0,0466	0,03 [0,00; 0,07] p = 0,0418
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
SOC insgesamt	20/355 (5,6)	9/352 (2,6)	2,20 [1,02; 4,77] p = 0,0451	2,28 [1,02; 5,07] p = 0,0443	0,03 [0,00; 0,06] p = 0,0383
PT Schlaflosigkeit	11/355 (3,1)	1/352 (0,3)	10,91 [1,42; 84,03] p = 0,0218	11,22 [1,44; 87,40] p = 0,0209	0,03 [0,01; 0,05] p = 0,0035

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population: Safety Analysis Set Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; PT: preferred term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse					

Tabelle 4-127: Ergebnisse für häufige, nicht schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT SELECT-PsA 1 aufgetreten sind

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
PT Grippe	13/355 (3,7)	2/352 (0,6)	6,45 [1,47; 28,35] p = 0,0137	6,65 [1,49; 29,70] p = 0,0131	0,03 [0,01; 0,05] p = 0,0040
SOC Untersuchungen					
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	40/355 (11,3)	23/352 (6,5)	1,72 [1,06; 2,82] p = 0,0297	1,82 [1,06; 3,10] p = 0,0290	0,05 [0,01; 0,09] p = 0,0265
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
PT Psoriasis	4/355 (1,1)	13/352 (3,7)	0,31 [0,10; 0,93] p = 0,0362	0,30 [0,10; 0,92] p = 0,0354	-0,03 [-0,05; -0,003] p = 0,0257
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
PT Reaktion an der Injektionsstelle	0/355 (0,0)	10/352 (2,8)	0,05 [0,00; 0,80] p = 0,0347	0,05 [0,00; 0,79] p = 0,0335	-0,03 [-0,05; -0,01] p = 0,0013

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT Leukopenie	14/355 (3,9)	4/352 (1,1)	3,47 [1,15; 10,44] p = 0,0268	3,57 [1,16; 10,96] p = 0,0260	0,03 [0,00; 0,05] p = 0,0171
SOC Gefäßerkrankungen					
PT Hypertonie	24/355 (6,8)	12/352 (3,4)	1,98 [1,01; 3,90] p = 0,0475	2,05 [1,01; 4,18] p = 0,0466	0,03 [0,00; 0,07] p = 0,0418
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
SOC insgesamt	20/355 (5,6)	8/352 (2,3)	2,48 [1,11; 5,55] p = 0,0274	2,57 [1,12; 5,91] p = 0,0266	0,03 [0,01; 0,06] p = 0,0212
PT Schlaflosigkeit	11/355 (3,1)	1/352 (0,3)	10,91 [1,42; 84,03] p = 0,0218	11,22 [1,44; 87,40] p = 0,0209	0,03 [0,01; 0,05] p = 0,0035

Population: Safety Analysis Set
Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; PT: preferred term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse

Bei schweren UE und SUE trat in keiner SOC und keinem PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % oder bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt auf: Ein Zusatznutzen von Upadacitinib kann demzufolge nicht abgeleitet werden.

Daher entfällt die tabellarische Darstellung in diesem Abschnitt. Die Auswertungen finden sich in Anhang 4-G.

Bei häufigen UE (unabhängig vom Schweregrad sowie bei nicht schweren UE, Anhang 4-G) nach SOC und PT zeigten sich einige statistisch signifikante Behandlungseffekte, deren Relevanz für die Nutzenbewertung im Folgenden diskutiert wird:

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Grippe

  Es zeigt sich ein häufigeres Auftreten von Grippe unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Adalimumab. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass lediglich ein Ereignis auftrat, welches nicht als nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend einzustufen ist. Dabei handelt es sich um ein schwerwiegendes Grippe-Ereignis im Adalimumab-Arm, alle Grippe-Ereignisse unter Upadacitinib wurden der Kategorie nicht schwer zugeordnet.

- SOC Untersuchungen – PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht

  Es zeigt sich konsistent zu den UESI ein erhöhtes Auftreten der PT Kreatinphosphokinase im Blut. Hier sind drei Ereignisse im Upadacitinib-Arm und zwei Ereignisse im Adalimumab-Arm der schweren Kategorie zugeordnet. Der PT ist jedoch ein Laborparameter und zudem wurde der Großteil der Ereignisse als nicht schwer eingestuft, somit ist das Ergebnis nicht bewertungsrelevant.

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Psoriasis

  Hier zeigt sich ein geringeres Auftreten von Psoriasis unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Adalimumab. Diese Ereignisse wurden alle als nicht schwer eingestuft, sodass nur ein geringfügiger Vorteil für Upadacitinib abgeleitet werden kann, der nicht bewertungsrelevant ist.

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Reaktion an der Injektionsstelle

  Hier zeigt sich ein wesentlich geringeres Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Adalimumab.

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukopenie

  Hier zeigt sich ein häufigeres Auftreten von Leukopenie unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Adalimumab. Alle aufgetretenen Ereignisse waren jedoch nicht schwer und nicht schwerwiegend; zudem handelt es sich bei der Leukopenie um einen nicht patientenrelevanten Laborparamter und ist somit nicht bewertungsrelevant.

- SOC Gefäßerkrankungen – PT Hypertonie

  Hier zeigt sich ein häufigeres Auftreten von Hypertonie unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Adalimumab. Alle aufgetretenen Ereignisse waren jedoch nicht schwer und nicht schwerwiegend, sodass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr als geringfügig und somit nicht bewertungsrelevant ist.

- SOC Psychiatrische Erkrankungen
    - SOC insgesamt

      Es zeigt sich ein häufigeres Auftreten von psychiatrischen Erkrankungen unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Adalimumab. Alle aufgetretenen Ereignisse, bis auf jeweils ein Ereignis im Upadacitinib-Arm und im Adalimumab-Arm, waren jedoch nicht schwer und nicht schwerwiegend, sodass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr als geringfügig und somit nicht bewertungsrelevant ist.

    - PT Schlaflosigkeit

      Hier zeigt sich ein häufigeres Auftreten von Schlaflosigkeit unter der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber der Behandlung mit Adalimumab. Alle aufgetretenen Ereignisse waren jedoch nicht schwer und nicht schwerwiegend.

Somit ergeben sich auf PT- und SOC-Ebene der nicht schweren UE und UE unabhängig vom Schweregrad vereinzelt Effekte, die sowohl zum Vorteil (PT Reaktionen an der Einstichstelle) als auch zum Nachteil für Upadacitinib (PT Grippe, PT Schlaflosigkeit) sind. In der Gesamtschau ergibt insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil.

SELECT-PsA 2

Tabelle 4-128: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT SELECT-PsA 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

Endpunkt	**Upadacitinib**	**Placebo**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**
UE	135/211 (64,0)	139/212 (65,6)
SUE	12/211 (5,7)	4/212 (1,9)
UE, die zum Therapieabbruch führten	15/211 (7,1)	11/212 (5,2)
UE, die zum Tod führten	0/211	1/212 (0,5)
UE bei ≥ 5 % in einem Behandlungsarm		
Infektion der oberen Atemwege	13/211 (6,2)	10/212 (4,7)
Naspharyngitis	10/211 (4,7)	17/212 (8,0)
Bronchitis	10/211 (4,7)	5/212 (2,4)
Psoriatische Arthropathie	10/211 (4,7)	11/212 (5,2)
Infektion der Harnwege	9/211 (4,3)	12/212 (5,7)
Influenza	8/211 (3,8)	3/212 (1,4)
Diarrhoe	5/211 (2,4)	12/212 (5,7)
Übelkeit	4/211 (1,9)	7/212 (3,3)

Endpunkt	Upadacitinib	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	4/211 (1,9)	4/212 (1,9)

Population: Safety Analysis Set

N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

UE aller Schweregrade und zum Therapieabbruch führende UE, traten in der Studie SELECT-PsA 2 in beiden Behandlungsarmen ähnlich häufig auf. SUE wurden unter Upadacitinib zwar etwas häufiger als unter Placebo berichtet. Generell zeigt sich jedoch bei weiterer Betrachtung der UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, dass Upadacitinib hier vergleichbare UE-Raten wie Placebo aufwies. Die häufigsten beobachteten UE waren Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis. Es gab einen Todesfall im Placebo-Arm und keinen unter Upadacitinib. Bezüglich UE von speziellem Interesse waren unter Upadacitinib insgesamt drei Fälle und unter Placebo-Behandlung zwei Fälle eines Herpes Zoster aufgetreten, sowie ein VTE im Upadacitinib-Arm und kein VTE unter Placebo. Insgesamt entspricht das Sicherheitsprofil von Upadacitinib in der Studie SELECT-PsA 2 dem bekannten und gut charakterisierten Sicherheitsprofil von Upadacitinib ohne neue unerwartete UE (193).

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 wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da pro Population nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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 Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten, dichotomen und kontinuierlichen Endpunkte der RCT SELECT-PsA 1 gemäß den in Abschnitt 4.2.5.5 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt.

Eine detaillierte Übersicht der betrachteten Subgruppen befindet sich ebenfalls in Abschnitt 4.2.5.5.

Wenn für eine Interaktion ein p-Wert des Interaktionstest < 0,05 in einer Subgruppe vorliegt, werden die Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt und anschließend deren Belegkraft diskutiert. Subgruppenanalysen ohne einen signifikanten Interaktionstest befinden sich in Anhang 4-G. Subgruppenanalysen wurden berechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Zu beachten gilt, dass aufgrund der Vielzahl der Subgruppenanalysen auch rein zufällig 5 % der Tests einen p-Wert kleiner als 0,05 haben, welche dann zu falsch positiven Aussagen führen können.

Für RCT SELECT-PsA 2 werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-129: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

SELECT-PsA 1	**Durchgeführte Subgruppenanalysen**								
Endpunktkategorie Endpunkt	**Alter zu Studienbeginn**	**Geschlecht**	**Geografische Region**	**hsCRP-Spiegel zu Baseline**	**BMI**	**Herkunft/Ethnie**	**Dauer der PsA-Erkrankung**	**Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs**	**Anwendung nicht-biologischer DMARDs zu Baseline**
Krankheitsaktivität									
MDA	○	○	○	○	○	○	○	○	○
DAPSA	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PASDAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○

SELECT-PsA 1	**Durchgeführte Subgruppenanalysen**								
Endpunktkategorie Endpunkt	**Alter zu Studienbeginn**	**Geschlecht**	**Geografische Region**	**hsCRP-Spiegel zu Baseline**	**BMI**	**Herkunft/Ethnie**	**Dauer der PsA-Erkrankung**	**Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs**	**Anwendung nicht-biologischer DMARDs zu Baseline**
Gelenksymptomatik									
SJC, TJC	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Enthesitis und Daktylitis									
LEI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
LDI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hautsymptomatik									
PASI75/90/100	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SAPS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
axiale Beteiligung									
BASDAI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)									
HAQ-DI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morgensteifigkeit									
Morgensteifigkeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schmerz (Pain NRS)									
Pain NRS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Fatigue (FACIT-F)									
FACIT-F	○	○	○	○	○	○	○	○	○
patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA)									
PtGADA	○	○	○	○	○	○	○	○	○
allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)									
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○

SELECT-PsA 1	**Durchgeführte Subgruppenanalysen**								
Endpunktkategorie Endpunkt	**Alter zu Studienbeginn**	**Geschlecht**	**Geografische Region**	**hsCRP-Spiegel zu Baseline**	**BMI**	**Herkunft/Ethnie**	**Dauer der PsA-Erkrankung**	**Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs**	**Anwendung nicht-biologischer DMARDs zu Baseline**
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 PCS/MCS)									
SF-36 PCS/MCS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
unerwünschte Ereignisse									
Gesamtraten	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
schwere UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
nicht schwere UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
nicht schwere UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○

● A Priori geplante Subgruppenanalyse / ○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse

BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BMI: body mass index; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; LDI: Leeds dactylitis index; LEI: Leeds enthesitis index: MCS: mental health component summary score; MDA: minimal disease activity; NRS: numerical rating scale; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary score; PsA: Psoriasis-Arthritis; PT: preferred term; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SF-36: short form – 36 (Version 2.0); SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SOC: Systemorganklasse; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-130 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

SELECT-PsA 1

Tabelle 4-130 Interaktionstests der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmal aus RCT SELECT-PsA 1

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	Alter	**Geschlecht**	**BMI**	**Abstammung**	**Region**	**Dauer der PsA Erkrankung**	**hsCRP Spiegel zu Baseline**	**Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs**	**Anwendung von nicht-biologischen DMARDs zu Baseline**
Krankheitsaktivität									
Anteil der Patienten mit MDA	0,3693	0,2660	0,0550	0,1952	0,1135	0,6530	0,2706	0,9216	0,4176
Anteil der Patienten mit DAPSA ≤ 3,3 (Remission)	0,9504	0,7005	0,0728	0,5964	0,9897	**0,0394**	0,3008	0,3044	0,1102
Anteil der Patienten mit DAPSA ≤ 15 (MDA)	0,5815	0,5353	0,6168	0,8048	0,2380	0,7202	0,2210	0,5663	0,7456
Anteil der Patienten mit PASDAS < 2,4 (Remission)	0,4652	0,4512	0,4099	0,3436	0,3316	0,0989	0,4755	0,8857	0,1135
Anteil der Patienten mit PASDAS < 3,2 (LDA)	0,5866	**0,0416**	0,2143	0,1994	0,4280	0,8697	0,2079	0,3875	0,8645
Gelenksymptomatik									
Anteil der Patienten mit TJC68 ≤ 1	0,2597	0,0695	0,7228	0,8267	0,5891	0,2985	0,5647	0,9464	0,6866
Anteil der Patienten mit SJC66 ≤ 1	0,7635	0,0903	0,1347	0,4214	0,8982	0,8877	0,2800	0,8215	0,8585

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	Alter	**Geschlecht**	**BMI**	**Abstammung**	**Region**	**Dauer der PsA Erkrankung**	**hsCRP Spiegel zu Baseline**	**Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs**	**Anwendung von nicht-biologischen DMARDs zu Baseline**
Enthesitis									
Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Enthesitis (LEI = 0)	ND[a]	0,2391	0,9729	0,4516	0,6132	0,1197	0,8747	0,8249	0,1684
Daktylitis									
Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Daktylitis (LDI = 0)	ND[a]	0,4897	0,5440	0,3039	ND[a]	0,7587	0,6893	0,4486	0,2543
Hautsymptomatik									
Anteil der Patienten mit einem PASI75-Ansprechen	ND[a]	**0,0217**	0,4679	0,5095	0,5277	0,7589	0,3380	**0,0208**	0,2282
Anteil der Patienten mit einem PASI90-Ansprechen	ND[a]	0,0863	0,6650	0,6322	0,1028	0,8856	0,4065	0,4768	0,3664
Anteil der Patienten mit einem PASI100-Ansprechen	ND[a]	0,1760	0,1852	0,3582	0,2215	0,2374	0,0642	0,6402	0,5815
SAPS	0,5896	**0,0179**	0,2342	0,5762	0,7375	0,6936	0,4988	0,0641	0,1931
axiale Beteiligung									
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 %	ND[a]	0,3623	0,3190	0,4306	0,7544	0,1334	0,2908	0,1173	0,9557

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	Alter	Geschlecht	BMI	Abstammung	Region	Dauer der PsA Erkrankung	hsCRP Spiegel zu Baseline	Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs	Anwendung von nicht-biologischen DMARDs zu Baseline
Körperlicher Funktionsstatus									
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,35	0,3851	0,5044	0,7165	0,9141	0,2636	0,4329	0,6447	0,7998	0,4494
Morgensteifigkeit									
Morgensteifigkeit	0,7098	0,6805	0,3975	0,5016	0,6553	0,7686	0,9324	0,2018	1,0000
Schwere der Morgensteifigkeit	0,8756	0,5998	0,4006	0,9631	0,8032	0,8945	0,8160	0,3662	0,7914
Dauer der Morgensteifigkeit	0,3439	0,7638	0,4174	0,2002	0,4561	0,6330	0,7729	0,1115	0,8722
Schmerz									
Pain NRS	ND[a]	0,6257	0,3498	0,3630	0,8957	0,8285	0,1082	0,3565	0,7559
Fatigue									
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F um ≥ 4	0,4843	0,3862	0,6414	0,6554	0,5155	0,7946	0,2655	0,2472	0,4997
Globale Krankheitsaktivität									
PtGADA	ND[a]	0,3405	0,1094	0,2211	ND[a]	0,9227	0,3819	0,1842	0,5338

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	Alter	**Geschlecht**	**BMI**	**Abstammung**	**Region**	**Dauer der PsA Erkrankung**	**hsCRP Spiegel zu Baseline**	**Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs**	**Anwendung von nicht-biologischen DMARDs zu Baseline**
Allgemeiner Gesundheitszustand									
EQ-5D VAS	0,1438	0,4271	0,5263	0,5394	0,1469	0,4414	0,3543	0,1484	0,1362
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5	0,3965	0,6298	0,5082	0,8469	0,7791	0,5358	0,8488	0,9114	0,3303
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5	0,9854	0,6557	0,3352	0,5944	0,9061	0,9837	0,2517	0,5147	0,3967
Gesamtraten									
UE	0,5352	0,8538	0,0532	0,1357	0,6306	0,5910	0,1969	0,7663	0,2721
SUE	0,7638	0,4882	**0,0051**	0,2134	0,2914	0,9388	0,4843	0,5168	0,8287
UE mit Schweregrad ≥ 3	0,9833	0,4401	0,1105	0,3864	0,7457	0,6205	0,7972	0,3830	0,2122
UE mit Schweregrad < 3	0,7608	0,8354	0,1772	0,2612	0,5482	0,8192	0,1068	0,6302	0,6269
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,2264	0,8358	0,3028	0,0524	ND[a]	0,0756	0,7415	0,3174	0,8354

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	Alter	**Geschlecht**	**BMI**	**Abstammung**	**Region**	**Dauer der PsA Erkrankung**	**hsCRP Spiegel zu Baseline**	**Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs**	**Anwendung von nicht-biologischen DMARDs zu Baseline**
UESI	**0,0447**	0,8737	0,1022	0,4373	0,6164	0,8909	0,1249	0,6569	0,5650
SUESI	ND[a]	ND[a]	0,0701	**0,0356**	ND[a]	0,9926	ND[a]	0,3764	0,9153
Schwere UESI	0,8809	0,3960	0,4602	0,6651	ND[a]	0,6554	0,8701	0,5787	0,2940
Nicht schwere UESI	0,1099	0,8881	0,2073	0,5452	0,5864	0,8933	0,1248	0,9841	0,7219
UESI									
Infektion	0,1829	0,5683	0,0589	0,2121	0,5799	0,3326	0,2470	0,2441	0,9033
hepatische Störung	0,7859	0,5572	0,8125	0,4280	0,1871	0,4720	0,2526	0,4407	0,3986
Neutropenie	ND[a]	ND[a]	ND[a]	0,1833	ND[a]	ND[a]	**0,0134**	ND[a]	ND[a]
Herpes Zoster	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	0,4922
Erhöhung der Kreatinphosphokinase	0,7609	0,0534	0,2717	0,4363	0,0647	0,2719	0,6128	0,9518	0,7731
schwere UESI									
schwere Infektion	0,9734	ND[a]	0,1777	0,8882	ND[a]	0,3830	ND[a]	0,0962	0,3793
nicht schwere UESI									
nicht schwere Infektion	0,2070	0,6577	0,0729	0,3016	0,5955	0,4563	0,2034	0,4032	0,9942

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	Alter	**Geschlecht**	**BMI**	**Abstammung**	**Region**	**Dauer der PsA Erkrankung**	**hsCRP Spiegel zu Baseline**	**Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs**	**Anwendung von nicht-biologischen DMARDs zu Baseline**
nicht schwere hepatische Störung	0,7817	0,6922	0,8238	0,4225	0,2307	0,4626	0,2567	0,4300	0,4044
nicht schwere Erhöhung der Kreatinphosphokinase	0,7970	0,1444	0,5004	0,7708	0,1165	0,1291	0,6184	0,7568	0,5647
UE nach SOC und PT									
PT Grippe	ND[a]	ND[a]	0,7392	0,4542	ND[a]	ND[a]	0,2008	0,4457	ND[a]
PT Hypertonie	ND[a]	0,7648	0,4837	0,8083	ND[a]	0,6731	**0,0425**	0,8776	0,1554
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0,7609	0,0534	0,2717	0,4363	0,0647	0,2719	0,6128	0,9518	0,7731
PT Leukopenie	ND[a]	0,5400	ND[a]	0,6980	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	0,4467
PT Psoriasis	0,6998	0,2367	ND[a]	**0,0050**	ND[a]	ND[a]	ND[a]	0,2031	ND[a]
PT Schlaflosigkeit	ND[a]	ND[a]	ND[a]	0,6245	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	0,6513
SOC Psychiatrische Erkrankungen	0,4247	**0,0035**	**0,0360**	0,6990	ND[a]	0,8635	0,2667	0,7568	0,1665
nicht schwere UE nach SOC und PT									
PT Grippe	ND[a]	ND[a]	0,4601	0,5327	ND[a]	ND[a]	**0,0323**	0,2652	ND[a]
PT Hypertonie	ND[a]	0,7648	0,4837	0,8083	ND[a]	0,6731	**0,0425**	0,8776	0,1554
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0,7970	0,1444	0,5004	0,7708	0,1165	0,1291	0,6184	0,7568	0,5647

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest								
	Alter	**Geschlecht**	**BMI**	**Abstammung**	**Region**	**Dauer der PsA Erkrankung**	**hsCRP Spiegel zu Baseline**	**Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs**	**Anwendung von nicht-biologischen DMARDs zu Baseline**
PT Leukopenie	ND[a]	0,5400	ND[a]	0,6980	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	0,4467
PT Psoriasis	0,6998	0,2367	ND[a]	**0,0050**	ND[a]	ND[a]	ND[a]	0,2031	ND[a]
PT Schlaflosigkeit	ND[a]	ND[a]	ND[a]	0,6245	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND[a]	0,6513
SOC Psychiatrische Erkrankungen	0,5027	**0,0054**	**0,0459**	0,3467	ND[a]	0,6965	0,3924	0,8906	0,1228

a: Subgruppenvariable wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht dargestellt bzw. Interaktions-p-Wert nicht berechenbar, da das Modell nicht konvergiert (0 oder 100 % Ereignisse in einer der Subgruppen für binäre Endpunkte, nicht konvergierendes MMRM für mind. eine der Subgruppen für kontinuierliche Endpunkte).
Analysemethode, Analyseset und Imputationsmethode gemäß der jeweiligen primären Analyse des betrachteten Endpunktes. Die Subgruppenvariable wird als Kovariable und Subgruppenvariable*Behandlung als Interaktionsterm im Modell aufgenommen. Für die Subgruppenanalysen wurden nicht stratifizierte Modelle verwendet.

BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BMI: body mass index; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis;
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue;
HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; LDI: Leeds dactylitis index; LEI: Leeds enthesitis index;
MCS: mental health component summary score; MDA: minimal disease activity; ND: nicht dargestellt; NRS: numerical rating scale; PAP: patient's assessment of pain; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary score; PsA: Psoriasis-Arthritis; PT: preferred term; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan;
SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SF 36: short form – 36; SJC66: Anzahl geschwollener Gelenke (von insgesamt 66 Gelenken);
SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SUESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse;
TJC68: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (von insgesamt 68 Gelenken); UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse;
VAS: visuelle Analogskala

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

4.3.1.3.2.1 Krankheitsaktivität – Subgruppen

4.3.1.3.2.1.1 MDA – Subgruppen

In der Studie SELECT-PsA 1 ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.1.2 DAPSA – Subgruppen

Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für DAPSA aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit DAPSA ≤ 3,3					
Dauer der PsA-Erkrankung: p-Wert der Interaktion: 0,0394					
≤ 5 Jahre	44/216 (20,4)	21/216 (9,7)	2,10 [1,29; 3,40] p = 0,003	2,38 [1,36; 4,15] p = 0,002	0,11 [0,04; 0,17] p = 0,002
> 5 – ≤ 10 Jahre	7/68 (10,3)	13/81 (16,0)	0,64 [0,27; 1,52] p = 0,312	0,60 [0,22; 1,60] p = 0,308	-0,06 [-0,17; 0,05] p = 0,295
> 10 Jahre	15/71 (21,1)	5/55 (9,1)	2,32 [0,90; 6,00] p = 0,082	2,68 [0,91; 7,90] p = 0,074	0,12 [0,00; 0,24] p = 0,052

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G. Population: Full Analysis Set RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Beim DAPSA zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich der Dauer der PsA-Erkrankung. In der größten Subgruppe mit einer Erkrankungsdauer von fünf Jahren und weniger zeigt sich bezüglich des Erreichens eines DAPSA ≤ 3,3 zu Woche 56 der deutliche Vorteil der Behandlung mit Upadacitinib. Ähnliche Effekte zeigen sich in der Subgruppe mit einer Erkrankungsdauer von über zehn Jahren sowie ein nicht statistisch signifikanter und gegenläufiger Behandlungseffekt in der Subgruppe mit einer Erkrankungsdauer zwischen 5 und 10 Jahren.

4.3.1.3.2.1.3 PASDAS – Subgruppen

Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für PASDAS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit PASDAS < 3,2					
Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0416					
männlich	99/156 (63,5)	100/173 (57,8)	1,10 [0,92; 1,31] p = 0,294	1,27 [0,81; 1,98] p = 0,295	0,06 [-0,05; 0,16] p = 0,293
weiblich	93/199 (46,7)	55/179 (30,7)	1,52 [1,17; 1,98] p = 0,002	1,98 [1,30; 3,02] p = 0,002	0,16 [0,06; 0,26] p = 0,001

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G. Population: Full Analysis Set RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					

Beim PASDAS zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppe Geschlecht. Der positive Behandlungseffekt von Upadacitinib zeigt sich in beiden Subgruppen mit derselben Effektrichtung und ist bei weiblichen Patienten etwas deutlicher als bei männlichen Patienten. Diese Effektmodifikation zeigt sich in keinem weiteren Endpunkt zur Krankheitsaktivität. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Damit zeigen sich für die Endpunkte der Krankheitsaktivität lediglich für zwei Subgruppenanalysen statistisch signifikante Interaktions-p-Werte. Die Subgruppenanalysen weisen keine systematischen Effekte auf und sind zudem nicht fazitrelevant.

4.3.1.3.2.2 Gelenksymptomatik – Subgruppen

In der Studie SELECT-PsA 1 ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.3 Enthesitis – Subgruppen

4.3.1.3.2.3.1 LEI – Subgruppen

In der Studie SELECT-PsA 1 ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.4 Daktylitis– Subgruppen

4.3.1.3.2.4.1 LDI – Subgruppen

In der Studie SELECT-PsA 1 ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.5 Hautsymptomatik – Subgruppen

4.3.1.3.2.5.1 PASI75/90/100 – Subgruppen

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für PASI75/90/100 aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patienten mit einem PASI75-Ansprechen					
Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0217					
männlich	60/90 (66,7)	74/97 (76,3)	0,87 [0,73; 1,05] p = 0,150	0,62 [0,33; 1,18] p = 0,146	-0,10 [-0,23; 0,03] p = 0,144
weiblich	63/93 (67,7)	46/84 (54,8)	1,24 [0,97; 1,57] p = 0,082	1,73 [0,94; 3,20] p = 0,077	0,13 [-0,01; 0,27] p = 0,075
Anzahl vorheriger nicht-biologischen DMARDs: p-Wert der Interaktion: 0,0208					
≤ 1	100/148 (67,6)	89/145 (61,4)	1,10 [0,93; 1,31] p = 0,270	1,31 [0,81; 2,12] p = 0,269	0,06 [-0,05; 0,17] p = 0,268
> 1	23/35 (65,7)	31/36 (86,1)	0,76 [0,58; 1,00] p = 0,052	0,31 [0,10; 1,00] p = 0,050	-0,20 [-0,40; -0,01] p = 0,039

Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Population: Full Analysis Set
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PASI: psoriasis area and severity index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Beim PASI75-Ansprechen zeigt sich hinsichtlich des Geschlechts und der Anzahl vorangegangener csDMARDs eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Wie in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert, sind die Interaktionstests nicht adjustiert und haben im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wird, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich. Bezüglich des Geschlechts und der Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs ist die beobachtete Effektumkehr zudem nicht statistisch signifikant. Daher wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant erachtet.

4.3.1.3.2.5.2 SAPS – Subgruppen

Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für SAPS aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

End-punkt	Upadacitinib				Adalimumab				Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
SAPS									
Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0179									
männlich	152	45,14 (25,80)	12,42 (15,04)	-29,37 (1,05)	171	40,55 (24,26)	14,41 (17,38)	-28,27 (0,99)	-1,10 [-3,96; 1,75] p = 0,4486
weiblich	189	46,28 (28,50)	13,50 (16,76)	-30,32 (1,15)	177	46,12 (26,06)	18,32 (20,06)	-23,99 (1,20)	-6,33 [-9,60; -3,06] p = 0,0002 Hedges' g: -0,40 [-0,60; -0,19] p = 0,0002

Population: Full Analysis Set
Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert als Kovariablen.
Mittelwertdifferenzen kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar; Hedges' g kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: mixed model of repeated measures; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SD: Standardabweichtung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline

Hinsichtlich des SAPS zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation mit der Subgruppe Geschlecht. Der positive Behandlungseffekt von Upadacitinib zeigt sich in beiden Geschlechtern mit statistisch signifikantem Unterschied in den Mittelwertdifferenzen bei weiblichen Patienten und einem nicht statistisch signifikanten, numerischen Vorteil bei männlichen Patienten. Daher wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant erachtet.

4.3.1.3.2.6 Axiale Beteiligung – Subgruppen

In der Studie SELECT-PsA 1 ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.7 Körperlicher Funktionsstatus – Subgruppen

In der Studie SELECT-PsA 1 ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.8 Morgensteifigkeit – Subgruppen

In der Studie SELECT-PsA 1 ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.9 Schmerz (Pain NRS) – Subgruppen

In der Studie SELECT-PsA 1 ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.10 Fatigue (FACIT-F) – Subgruppen

In der Studie SELECT-PsA 1 ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.11 Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität – Subgruppen

In der Studie SELECT-PsA 1 ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.12 Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Subgruppen

In der Studie SELECT-PsA 1 ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 PCS/MCS) – Subgruppen

In der Studie SELECT-PsA 1 ergaben sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.14 Verträglichkeit – Subgruppen

Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für unerwünschte Ereignisse aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
SUE					
BMI: p-Wert der Interaktion: 0,0051					
< 25 kg/m²	0/75 (0,0)	6/77 (7,8)	0,08 [0,00; 1,38] p = 0,0818	0,07 [0,00; 1,32] p = 0,0761	-0,08 [-0,14;-0,02] p = 0,0107
≥ 25 kg/m²	23/280 (8,2)	22/275 (8,0)	1,03 [0,59; 1,80] p = 0,9263	1,03 [0,56; 1,89] p = 0,9263	0,00 [-0,04; 0,05] p = 0,9263
UESI					
Alter: p-Wert der Interaktion: 0,0447					
< 65 Jahre	188/304 (61,8)	180/297 (60,6)	1,02 [0,90; 1,16] p = 0,7559	1,05 [0,76; 1,46] p = 0,7558	0,01 [-0,07; 0,09] p = 0,7558
≥ 65 – < 75 Jahre	28/42 (66,7)	25/49 (51,0)	1,31 [0,92; 1,85] p = 0,1318	1,92 [0,82; 4,50] p = 0,1333	0,16 [-0,04; 0,36] p = 0,1248

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
≥ 75 Jahre	5/9 (55,6)	0/6 (0,0)	7,70 [0,50; 117,97] p = 0,1427	15,89 [0,69; 365,14] p = 0,0838	0,56 [0,23; 0,88] p = 0,0008
SUESI					
Abstammung: p-Wert der Interaktion: 0,0356					
weiß	13/325 (4,0)	8/313 (2,6)	1,56 [0,66; 3,72] p = 0,3113	1,59 [0,65; 3,89] p = 0,3107	0,01 [-0,01; 0,04] p = 0,3044
nicht weiß	0/30 (0,0)	3/39 (7,7)	0,18 [0,01; 3,44] p = 0,2573	0,17 [0,01; 3,44] p = 0,2488	-0,08 [-0,16; 0,01] p = 0,0714

Population: Safety Analysis Set
Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
BMI: body mass index; GLM: generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
SUESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Es zeigt sich für SUE eine statistisch signifikante Effektmodifikation für die Subgruppe BMI. Hierbei wurde eine Effektumkehr mit einem höheren Anteil der Patienten mit Ereignis in der Subgruppe BMI < 25 kg/m² im Adalimumab-Arm beobachtet, in der Subgruppe der Patienten mit BMI ≥ 25 kg/m² sind die Anteile der Patienten mit UE in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Da diese Effekte im RR jedoch nicht statistisch signifikant und die Fallzahlen in der Subgruppe der Patienten mit BMI < 25 kg/m² gering sind, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant erachtet.

Bei den Gesamtraten der UESI zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppe Alter. Hierbei wird ein höherer Anteil von UE in den älteren Altergruppen bei der Behandlung mit Upadacitinib beobachtet. Diese Behandlungseffekte sind nicht statistisch signifikant und werden daher als nicht fazitrelevant angesehen.

Eine statistisch signifikante Effektmodifikation der Subgruppe Abstammung zeigt sich bei den schwerwiegenden UESI. Die nicht statistisch signifikanten Behandlungseffekte mit unterschiedlicher Effektrichtung werden als nicht fazitrelevant angesehen, da die Anzahl der Patienten mit Ereignis insbesondere in der Subgruppe nicht weiß gering und somit keine sinnvolle Interpretation möglich ist.

Tabelle 4-136: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aller Grade mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Neutropenie					
hsCRP-Spiegel zu Baseline: p-Wert der Interaktion: 0,0134					
≤ ULN	6/89 (6,7)	1/102 (1,0)	6,88 [0,84; 56,03] p = 0,0716	7,30 [0,86; 61,86] p = 0,0682	0,06 [0,00; 0,11] p = 0,0419
> ULN	6/266 (2,3)	10/250 (4,0)	0,56 [0,21; 1,53] p = 0,2602	0,55 [0,20; 1,55] p = 0,2596	-0,02 [-0,05; 0,01] p = 0,2567

Population: Safety Analysis Set
Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
GLM: generalisiertes lineares Modell; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; ULN: obere Normgrenze

Für das UESI Neutropenie aller Schweregrade ergab sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich der Subgruppe hsCRP-Spiegel zu Baseline mit einer Umkehr des Behandlungseffekts, jedoch sind diese Effekte nicht statistisch signifikant und die Fallzahlen in den Subgruppen gering. Daher wird diese als nicht fazitrelevant angesehen.

Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse zu Woche 56 für häufige unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT SELECT –PsA 1 aufgetreten sind

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
SOC Gefäßerkrankungen: PT Hypertonie					
hsCRP-Spiegel zu Baseline: p-Wert der Interaktion: 0,0425					
≤ ULN	4/89 (4,5)	0/102 (0,0)	10,30 [0,56; 188,70] p = 0,1160	10,79 [0,57; 203,24] p = 0,1123	0,04 [0,00; 0,09] p = 0,0407
> ULN	20/266 (7,5)	12/250 (4,8)	1,57 [0,78; 3,14] p = 0,2053	1,61 [0,77; 3,37] p = 0,2042	0,03 [-0,01; 0,07] p = 0,1970
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: PT Psoriasis					
Abstammung: p-Wert der Interaktion: 0,0050					
weiß	2/325 (0,6)	13/313 (4,2)	0,15 [0,03; 0,65] p = 0,0115	0,14 [0,03; 0,64] p = 0,0109	-0,04 [-0,06;-0,01] p = 0,0034
nicht weiß	2/30 (6,7)	0/39 (0,0)	6,45 [0,32; 129,57] p = 0,2232	6,93 [0,32; 149,93] p = 0,2172	0,07 [-0,02; 0,16] p = 0,1432
SOC Psychiatrische Erkrankungen: SOC insgesamt					
Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0035					
männlich	8/156 (5,1)	0/173 (0,0)	18,84 [1,10; 323,77] p = 0,0430	19,86 [1,14; 347,02] p = 0,0406	0,05 [0,02; 0,09] p = 0,0037
weiblich	12/199 (6,0)	9/179 (5,0)	1,20 [0,52; 2,78] p = 0,6716	1,21 [0,50; 2,95] p = 0,6714	0,01 [-0,04; 0,06] p = 0,6696
BMI: p-Wert der Interaktion: 0,0360					
< 25 kg/m²	5/75 (6,7)	0/77 (0,0)	11,29 [0,64; 200,67] p = 0,0988	12,09 [0,66; 222,64] p = 0,0935	0,07 [0,01; 0,12] p = 0,0206
≥ 25 kg/m²	15/280 (5,4)	9/275 (3,3)	1,64 [0,73; 3,68] p = 0,2328	1,67 [0,72; 3,89] p = 0,2319	0,02 [-0,01; 0,05] p = 0,2258

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Population: Safety Analysis Set Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. BMI: body mass index; GLM: generalisiertes lineares Modell; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; PT: preferred term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; ULN: obere Normgrenze					

Für häufige UE nach SOC und PT ergaben sich für folgende Ereignisse statistisch signifikante Effektmodifikationen:

- SOC Gefäßerkrankungen. – PT Hypertonie

  Es zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für die Subgruppe hsCRP-Spiegel zu Baseline mit unterschiedlichen, nicht statistisch signifikanten Ausprägungen des Behandlungseffekts. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen in der Subgruppe der Patienten mit hsCRP zu Baseline ≤ ULN wird diese als nicht fazitrelevant angesehen.

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Psoriasis

  Es zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für die Subgruppe Abstammung mit einer Umkehr des Behandlungseffekts. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen insbesondere in der Subgruppe der nicht weißen Patienten wird diese als nicht fazitrelevant angesehen.

- SOC Psychiatrische Erkrankungen (SOC insgesamt)

  Es zeigen sich zwei statistisch signifikante Effektmodifikationen für die Subgruppen Geschlecht und BMI mit unterschiedlichen, überwiegend nicht statistisch signifikanten Ausprägungen des Behandlungseffekts. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wird, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich. Aufgrund dessen und aufgrund der geringen Ereigniszahlen in der Subgruppe der männlichen Patienten, sowie der Patienten mit BMI < 25 kg/m², wird diese als nicht fazitrelevant angesehen.

Tabelle 4-138: Subgruppenergebnisse für häufige, nicht schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm der RCT SELECT-PsA 1 aufgetreten sind

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: PT Grippe					
hsCRP-Spiegel zu Baseline: p-Wert der Interaktion: 0,0323					
≤ ULN	3/89 (3,4)	2/102 (2,0)	1,72 [0,29; 10,06] p = 0,5477	1,74 [0,28; 10,68] p = 0,5474	0,01 [-0,03; 0,06] p = 0,5493
> ULN	10/266 (3,8)	0/250 (0,0)	19,74 [1,16; 335,13] p = 0,0390	20,51 [1,20; 351,86] p = 0,0372	0,04 [0,01; 0,06] p = 0,0013
SOC Gefäßerkrankungen: PT Hypertonie					
hsCRP-Spiegel zu Baseline: p-Wert der Interaktion: 0,0425					
≤ ULN	4/89 (4,5)	0/102 (0,0)	10,30 [0,56; 188,70] p = 0,1160	10,79 [0,57; 203,24] p = 0,1123	0,04 [0,00; 0,09] p = 0,0407
> ULN	20/266 (7,5)	12/250 (4,8)	1,57 [0,78; 3,14] p = 0,2053	1,61 [0,77; 3,37] p = 0,2042	0,03 [-0,01; 0,07] p = 0,1970
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: PT Psoriasis					
Abstammung: p-Wert der Interaktion: 0,0050					
weiß	2/325 (0,6)	13/313 (4,2)	0,15 [0,03; 0,65] p = 0,0115	0,14 [0,03; 0,64] p = 0,0109	-0,04 [-0,06;-0,01] p = 0,0034
nicht weiß	2/30 (6,7)	0/39 (0,0)	6,45 [0,32; 129,57] p = 0,2232	6,93 [0,32; 149,93] p = 0,2172	0,07 [-0,02; 0,16] p = 0,1432
SOC Psychiatrische Erkrankungen: SOC insgesamt					
Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0054					
männlich	8/156 (5,1)	0/173 (0,0)	18,84 [1,10; 323,77] p = 0,0430	19,86 [1,14; 347,02] p = 0,0406	0,05 [0,02; 0,09] p = 0,0037
weiblich	12/199 (6,0)	8/179 (4,5)	1,35 [0,56; 3,23] p = 0,5005	1,37 [0,55; 3,44] p = 0,5000	0,02 [-0,03; 0,06] p = 0,4950
BMI: p-Wert der Interaktion: 0,0459					

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
< 25 kg/m²	5/75 (6,7)	0/77 (0,0)	11,29 [0,64; 200,67] p = 0,0988	12,09 [0,66; 222,64] p = 0,0935	0,07 [0,01; 0,12] p = 0,0206
≥ 25 kg/m²	15/280 (5,4)	8/275 (2,9)	1,84 [0,79; 4,27] p = 0,1551	1,89 [0,79; 4,53] p = 0,1541	0,02 [-0,01; 0,06] p = 0,1462

Population: Safety Analysis Set
Dargestellt sind Patienten mit Ereignis. RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar.
BMI: body mass index; GLM: generalisiertes lineares Modell; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; OR: Odds-Ratio; PT: preferred term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Normgrenze

Für häufige, nicht schwere UE nach SOC und PT ergaben sich für folgende Ereignisse statistisch signifikante Effektmodifikationen.

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Grippe

  Es zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für die Subgruppe hsCRP-Spiegel zu Baseline mit unterschiedlichen Ausprägungen des Behandlungseffekts. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wird diese als nicht fazitrelevant angesehen.

Für folgende UE nach SOC und PT werden die statistisch signifikanten Effektmodifikationen nicht erneut erläutert. Da die Ereignisse aller Schweregrade weitgehend nicht schwer sind, werden diese Effektmodifikationen ebenfalls als nicht fazitrelevant erachtet.

- SOC Gefäßerkrankungen – PT Hypertonie
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Psoriasis
- SOC Psychiatrische Erkrankungen (SOC insgesamt)

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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).

Studie	Quelle
SELECT-PsA 1 (M15-572)	Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischen Analyseplans (190, 203) Studienregistereinträge (196-198) Zusatzanalysen (205)
SELECT-PsA 2 (M15-554)[a]	Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischen Analyseplans (191, 192) Studienpublikationen (193) Studienregistereinträge (199-202)
a: Die Studie ist nicht relevant für die Ableitung eines Zusatznutzens, wird aber ergänzend dargestellt.	

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***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 4-139: 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

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 drei 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 4-140: 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 4-141: 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 4-142: 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 4-143: 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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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 4-144: 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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-145: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-146: 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 4-147: 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 Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-148: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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 Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

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.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Upadacitinib wurden zwei Fragestellungen formuliert. Für Fragestellung 1 (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene

DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) und Fragestellung 2 (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) liegt jeweils eine Studie vor. Die Studie für Fragestellung 2 entspricht aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs mit einer ZVT nicht den G-BA-Anforderungen und wird nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Dennoch wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Upadacitinib in bDMARD-erfahrenen PsA-Patienten anhand der Studie SELECT-PsA 2 dargestellt.

Fragestellung 1 (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben)

Evidenzstufe

Die vorliegende Studie SELECT-PsA 1 (M15-572), die zur Beantwortung der Fragestellung 1 im Dossier verwendet wird, ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA). Für die Nutzenbewertung erfolgt eine Einschränkung auf die zulassungskonforme Population gemäß Fachinformation (Upadacitinib 15 mg in Monotherapie und in Kombination mit MTX). Diese Population wird im vorliegenden Dossier „Labelpopulation“ bezeichnet. Somit werden weitere nicht-biologische DMARDs (Apremilast, Bucillamin, Chloroquin, Ciclosporin, Hydroxychloroquin, Iguratimod, Leflunomid, Sulfasalazin) nicht als Kombinationspartner berücksichtigt. Darüber hinaus wird der Placebo-Arm der Studie nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da Placebo keine relevante ZVT darstellt. Auch der Upadacitinib-Arm mit der Dosierung von 30 mg wird nicht weiter betrachtet, da die Zulassung diese Dosierung nicht umfasst. Die Intervention im Vergleichsarm entspricht der vom G-BA festgelegten ZVT Adalimumab. Somit erfolgt ein direkter Vergleich von Upadacitinib 15 mg gegenüber Adalimumab.

Studienqualität

Die Studie SELECT-PsA 1 wurde bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA, die ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit mindestens einem nicht-biologischen DMARD gezeigt haben, durchgeführt.

Insgesamt wurden 1.705 Patienten in der Studie SELECT-PsA 1 mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz in einem Verhältnis von 2:2:2:1:1 in die fünf Behandlungsarme randomisiert (Upadacitinib: 15 mg N = 430, 30 mg N = 423; Adalimumab: N = 429; Placebo: N = 211 bzw. N = 212, Wechsel nach 24 Wochen zu Upadacitinib 15 mg bzw. 30 mg). Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein IRT, wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % vs. < 3 % betroffene Körperoberfläche), aktueller Behandlung mit einem nicht-biologischen DMARD, Vorliegen einer Daktylitis und Vorliegen einer Enthesitis. In China und Japan wurde ausschließlich nach Ausmaß der Psoriasis stratifiziert. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte bewertungsrelevante erste Studienperiode (mindestens 56 Wochen bzw. bis alle Patienten die erste Studienperiode

abgeschlossen hatten) verblindet. Endpunkte wurden weitgehend gemäß dem SAP berichtet. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und sind somit nicht ergebnisgesteuert. Daher kann insgesamt von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT-PsA 1 als niedrig bewertet.

Die Dauer der Studie betrug in der ersten Periode 56 Wochen, wobei die Patienten der beiden Placebo-Arme nach 24 Wochen Upadacitinib entsprechend der Randomisierung in der Dosierung 15 mg oder 30 mg erhielten. Die Studie wurde in der zweiten Periode bis Woche 260 fortgesetzt. Die erste Periode der Studie ist abgeschlossen, die zweite Periode ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch laufend. Zum dargestellten Hauptdatenschnitt war Periode 1 gerade beendet, d. h. Patienten und Behandler waren zum letzten berichteten Beobachtungszeitpunkt noch verblindet. Die Studie SELECT-PsA 1 wurde entsprechend der Zulassung von Upadacitinib auf die Patienten, die zulassungskonform behandelt wurden, eingeschränkt.

Zu Woche 16 kann bei Patienten ohne Ansprechen (definiert als solche Patienten, die keine 20%ige Verbesserung im TJC und SJC zu Woche 12 und 16 erreichen) eine Anpassung der Hintergrundtherapie erfolgen; diese umfasst die Initiierung oder Anpassung von nicht-biologischen DMARDs, NSAIDs, Schmerzmitteln sowie oralen Kortikosteroiden. Außerdem konnte eine Kortikosteroidinjektion in ein peripheres Gelenk, einen Triggerpunkt, einen Tenderpunkt, eine Bursa oder eine Enthese erfolgen. Insgesamt durften die Patienten maximal zwei nicht-biologische DMARDs mit Ausnahme der Kombination von MTX + Leflunomid erhalten. Das therapeutische Vorgehen in der SELECT-PsA 1 entsprach damit, bezogen auf die Anpassung der Therapie bei Nichtansprechen dem in der Versorgung üblichen Vorgehen für die Behandlung von Patienten mit PsA.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der entsprechenden Kategorien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet.

Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte, aufgrund des Anteils fehlender Werte von über 10 % als hoch bewertet. Endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse nicht herabgestuft, wenn die Ergebnisse der Hauptanalyse und die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse konsistent sind, was nachfolgend beschrieben wird.

Im vorliegenden Dossier wird für binäre und stetige Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit Woche 56 als Hauptanalysezeitpunkt dargestellt. Dieser Zeitpunkt entspricht den Anforderungen des G-BA bezüglich des Auswertezeitpunkts bei chronischen Erkrankungen mindestens 24 Wochen zu beobachten.

Fehlende Werte und Werte nach Abbruch der Studienmedikation werden in Responderanalysen als Non-Responder gewertet. Bei metrischen Auswertungen werden alle beobachteten Werte in

einem geeigneten Modell berücksichtigt. Da die Verwendung einer Ersetzungsstrategie Unsicherheit birgt, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Bei konsistenten Ergebnissen der Haupt- und Sensitivitätsanalyse zu Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten zu Woche 56 wird für die vorliegende Fragestellung 1 jeweils ein Hinweis für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht. Falls das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse nicht bestätigt, wird ein Anhaltspunkt für die Aussagesicherheit der Ergebnisse beansprucht.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden die UE mittels Häufigkeiten und relativem Risiko analysiert. Es liegen keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer vor, daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Beurteilung der Verträglichkeit wird daher ein Hinweis für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht.

Fragestellung 2 (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben)

Evidenzstufe

Für Fragestellung 2 (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) liegt keine relevante Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens vor. Zur Beschreibung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Upadacitinib wird die vorliegende Studie SELECT-PsA 2 (M15-554), eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA) ergänzend dargestellt. Die Studienpopulation entspricht der Fragestellung 2. Der Upadacitinib-Arm mit der Dosierung von 30 mg wird ebenfalls nicht weiter betrachtet, da die Zulassung diese Dosierung nicht umfasst.

Studienqualität

Die Studie SELECT-PsA 2 wurde bei erwachsenen Patienten mit aktiver PsA, die ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit mindestens einem biologischen DMARD gezeigt haben, durchgeführt.

Insgesamt wurden 642 Patienten in der Studie SELECT-PsA 2 mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz in einem Verhältnis von 2:2:1:1 in die vier Behandlungsarme randomisiert (Upadacitinib: 15 mg N = 211, 30 mg N = 219; Placebo: N = 106 bzw. N = 106, Wechsel nach 24 Wochen zu Upadacitinib 15 mg bzw. 30 mg). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % vs. < 3 % betroffene Körperoberfläche), aktueller Behandlung mit einem nicht-biologischen DMARD und der Anzahl der vorherigen bDMARD-Behandlungen mit Therapieversagen (1 vs. > 1 bDMARD-Therapien). In China und Japan wurde ausschließlich nach Ausmaß der Psoriasis stratifiziert. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte erste Studienperiode (mindestens 56 Wochen bzw. bis alle Patienten die erste Studienperiode abgeschlossen hatten) verblindet, wobei Patienten im Placebo-Arm entsprechend ihrer Randomisierung ab Woche 24 Upadacitinib 15 mg oder 30 mg erhalten haben. Endpunkte wurden gemäß dem SAP berichtet, daher kann von einer ergebnisunabhängigen

Berichterstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie SELECT-PsA 2 als niedrig bewertet.

Die Dauer der Studie betrug in der ersten Periode 56 Wochen, wobei die Patienten der beiden Placebo-Arme nach 24 Wochen Upadacitinib entsprechend der Randomisierung in der Dosierung 15 mg oder 30 mg erhielten. Die Studie wurde in der zweiten Periode bis Woche 152 fortgesetzt. Die erste Periode der Studie ist abgeschlossen, die zweite Periode ist noch laufend. Zum dargestellten Hauptdatenschnitt war Periode 1 beendet. Patienten und Behandler waren bis Woche 24 verblindet, bis Woche 56 waren die aktiven Arme der beiden Dosierungen noch verblindet.

Zu Woche 16 kann bei Patienten ohne Ansprechen (definiert als solche Patienten, die keine 20%ige Verbesserung im TJC und SJC zu Woche 12 und 16 erreichen) eine Anpassung der Hintergrundtherapie erfolgen; diese umfasst die Initiierung oder Anpassung von nicht-biologischen DMARDs, NSAIDs, Schmerzmitteln sowie oralen Kortikosteroiden. Außerdem konnte eine Kortikosteroidinjektion in ein peripheres Gelenk, einen Triggerpunkt, einen Tenderpunkt, eine Bursa oder eine Enthese erfolgen. Insgesamt durften die Patienten maximal zwei nicht-biologische DMARDs mit Ausnahme der Kombination von MTX + Leflunomid erhalten. Das therapeutische Vorgehen in der SELECT-PsA 2 entsprach damit, bezogen auf die Anpassung der Therapie bei Nichtansprechen dem in der Versorgung üblichen Vorgehen für die Behandlung von Patienten mit PsA.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der entsprechenden Kategorien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet.

Sofern der Anteil fehlender Werte bezogen auf die relevante Analysepopulation geringer als 10 % ist und in beiden Armen vergleichbare Anteile an fehlenden Werten vorliegen, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Im vorliegenden Dossier wird Woche 24 als Analysezeitpunkt dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt war die Studie SELECT-PsA 2 placebokontrolliert. Ein Behandlungswechsel war innerhalb dieses Zeitraums nicht vorgesehen. Für die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität wird aufgrund der hohen Anteile fehlender Werte von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Ergebnisse zur Verträglichkeit werden jedoch als niedrig verzerrt bewertet. Für die Beurteilung aller Endpunkte wird aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs zur ZVT kein Zusatznutzen beansprucht.

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*
- *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.

Hintergrund

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Für viele Patienten mit PsA sind trotz verfügbarer Therapieoptionen in Form von csDMARDs, bDMARDs und tsDMARDs die Therapieziele einer niedrigen Krankheitsaktivität und besonders einer anhaltenden Remission nach wie vor nicht zu erreichen (206-209). Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Als übergeordnetes Prinzip formuliert die EULAR eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und sozialen Teilhabe durch Kontrolle der Krankheitssymptome, Verhindern der radiologischen Progression und Normalisierung der Funktionsfähigkeit. Gemäß der Therapieempfehlungen der EULAR und der GRAPPA ist das primäre Therapieziel bei der Behandlung der PsA die Remission (vollständiges Abklingen der Entzündung); wenn diese nicht erreicht werden kann, ist eine niedrige Krankheitsaktivität das alternative Behandlungsziel. Dies gilt insbesondere für Patienten mit etablierter Erkrankung,

die den Zustand der Remission nicht mehr erreichen können. Zur Erfassung der Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität stehen zahlreiche Messinstrumente wie z. B. MDA-Kriterien, DAPSA und PASDAS inkl. der entsprechenden Schwellenwerte zur Verfügung. Bisher ist keine Behandlungsoption verfügbar, mit der die Therapieziele einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität bei allen Patienten dauerhaft erreicht werden können. Es besteht daher weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an alternativen Behandlungsmöglichkeiten, die eine Langzeittherapie bei stabiler Krankheitskontrolle und einem gut charakterisierten Sicherheitsprofil ermöglichen.

Upadacitinib ist ein neuer selektiver und reversibler JAK-Inhibitor, dessen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm untersucht wurde. Dabei zeigt Upadacitinib über verschiedene Patientenpopulationen hinweg konsistent gute Ansprechraten sowie ein konsistentes Sicherheitsprofil ohne unerwartete Nebenwirkungen. Für die Nutzenbewertung steht mit zwei RCTs, SELECT-PsA 1 und SELECT-PsA 2, sehr gute Evidenz zur Verfügung.

Fragestellungen und Populationen in der Indikation PsA

Basierend auf der von der Europäischen Kommission zugelassenen Indikation für Upadacitinib wurden für das vorliegende Dossier vom G-BA zwei Fragestellungen definiert (Tabelle 4-150).

Tabelle 4-150: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
Gesamtpopulation			
erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben			
Population A			
1	erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten)	Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit MTX
Population B			
2	erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder, Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
			Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX
bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Für Fragestellung 1 (Population A; bDMARD-naive Patienten) liegt mit der Studie SELECT-PsA 1 Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT Adalimumab vor, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Für Fragestellung 2 (Population B; bDMARD-erfahrene Patienten) wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT identifiziert. Es liegen zudem keine Studien zu Upadacitinib vor, die für einen adjustierten oder historischen indirekten Vergleich zur ZVT geeignet sind. AbbVie verzichtet daher auf die Durchführung von indirekten Vergleichen und beansprucht keinen Zusatznutzen für Population B. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Upadacitinib für Population B wird auf Basis der placebokontrollierten Studie SELECT-PsA 2 ergänzend dargestellt.

Fragestellung 1: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten, Population A)

Studie SELECT-PsA 1 (M15-572)

Die vorliegende Studie SELECT-PsA 1 (M15-572), ist eine direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Die Studienpopulation der Studie SELECT-PsA 1 entspricht der Fragestellung 1 und der Vergleichsarm Adalimumab entspricht der ZVT. Für die Nutzenbewertung erfolgt eine Einschränkung auf die zulassungskonforme Population gemäß Fachinformation (Upadacitinib 15 mg in Monotherapie oder in Kombination mit MTX). Diese Population wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Hierfür liegen Daten zum Analysezeitpunkt 56 Wochen vor.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Tabelle 4-151 berichtet die Ergebnisse und den daraus abgeleiteten Zusatznutzen aus der Studie SELECT-PsA 1 für bDMARD-naive PsA-Patienten (Population A).

Tabelle 4-151: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 56 und resultierender Zusatznutzen für die Studie SELECT-PsA 1

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa-dacitinib	Ada-limumab		
Mortalität[a]				
Morbidität				
Krankheitsaktivität				
Anteil der Patienten mit MDA	173/355 (48,7)	141/352 (40,1)	RR: 1,22 [1,03; 1,44] p = 0,0209	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit DAPSA ≤ 3,3 (Remission)	66/355 (18,6)	39/352 (11,1)	RR: 1,68 [1,16; 2,42] p = 0,0057	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit DAPSA ≤ 15 (MDA)	204/355 (57,5)	184/352 (52,3)	RR: 1,10 [0,96; 1,25] p = 0,1770	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit PASDAS < 2,4 (Remission)	120/355 (33,8)	104/352 (29,5)	RR: 1,15 [0,92; 1,42] p = 0,2212	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit PASDAS < 3,2 (LDA)	192/355 (54,1)	155/352 (44,0)	RR: 1,23 [1,05; 1,43] p = 0,0086	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Gelenksymptomatik				
Anteil der Patienten mit TJC68 ≤ 1	164/355 (46,2)	143/352 (40,6)	RR: 1,14 [0,96; 1,34] p = 0,1393	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit SJC66 ≤ 1	236/355 (66,5)	208/352 (59,1)	RR: 1,12 [1,00; 1,25] p = 0,0516	Zusatznutzen nicht belegt
Enthesitis				
Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Enthesitis (LEI = 0)	149/221 (67,4)	121/215 (56,3)	RR: 1,20 [1,03; 1,39] p = 0,0176	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Daktylitis				
Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Daktylitis (LDI = 0)	95/113 (84,1)	76/99 (76,8)	RR: 1,08 [0,95; 1,24] p = 0,2332	Zusatznutzen nicht belegt
Hautsymptomatik				
Anteil der Patienten mit einem PASI75-Ansprechen	123/183 (67,2)	120/181 (66,3)	RR: 1,01 [0,87; 1,17] p = 0,9174	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa-dacitinib	Ada-limumab		
Anteil der Patienten mit einem PASI90-Ansprechen	93/183 (50,8)	91/181 (50,3)	RR: 1,00 [0,82; 1,22] p = 0,9884	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit einem PASI100-Ansprechen	65/183 (35,5)	60/181 (33,1)	RR: 1,05 [0,79; 1,39] p = 0,7303	Zusatznutzen nicht belegt
SAPS	341[b]	348[b]	MWD: -3,79 [-6,00; -1,58] p = 0,0008 Hedges' g: -0,23 [-0,38; -0,08] p = 0,0024	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
axiale Beteiligung				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 %	68/113 (60,2)	46/102 (45,1)	RR: 1,33 [1,03; 1,73] p = 0,0307	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
körperlicher Funktionsstatus				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,35	193/312 (61,9)	165/319 (51,7)	RR: 1,19 [1,04; 1,37] p = 0,0126	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Morgensteifigkeit				
Morgensteifigkeit	341[b]	348[b]	MWD: -0,47 [-0,74; -0,20] p = 0,0008 Hedges' g: -0,23 [-0,38; -0,08] p = 0,0025	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Schwere der Morgensteifigkeit	341[b]	348[b]	MWD: -0,54 [-0,84; -0,23] p = 0,0006 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09] p = 0,0018	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dauer der Morgensteifigkeit	341[b]	348[b]	MWD: -0,38 [-0,66; -0,11] p = 0,0059 Hedges' g: -0,19 [-0,34; -0,04] p = 0,0128	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Schmerz				
Pain NRS	347[b]	350[b]	MWD: -0,23 [-0,49; 0,03]; 0,0791	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa-dacitinib	Ada-limumab		
Fatigue				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-F um ≥ 4	202/355 (56,9)	180/352 (51,1)	RR: 1,11 [0,97; 1,28] p = 0,1247	Zusatznutzen nicht belegt
patientenberichtete globale Krankheitsaktivität				
PtGADA	347[b]	350[b]	MWD: -0,26 [-0,51; -0,004] p = 0,0467 Hedges' g: -0,14 [-0,29; 0,01] p = 0,0664	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
allgemeiner Gesundheitszustand				
EQ-5D VAS	341[b]	348[b]	MWD: 2,51 [0,08; 4,93] p = 0,0428 Hedges' g: 0,14 [-0,01; 0,29] p = 0,0671	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Lebensqualität				
gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5	246/355 (69,3)	194/352 (55,1)	RR: 1,26 [1,12; 1,41] p = 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5	152/355 (42,8)	115/352 (32,7)	RR: 1,31 [1,08; 1,59] p = 0,0058	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Verträglichkeit				
Gesamtraten				
UE	272/355 (76,6)	272/352 (77,3)	RR: 0,99 [0,91; 1,07] p = 0,8367	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
SUE	23/355 (6,5)	28/352 (8,0)	RR: 0,81 [0,48; 1,39] p = 0,4492	
UE mit Schweregrad ≥ 3	32/355 (9,0)	37/352 (10,5)	RR: 0,86 [0,55; 1,34] p = 0,5029	
UE mit Schweregrad < 3	267/355 (75,2)	270/352 (76,7)	RR: 0,98 [0,90; 1,07] p = 0,6423	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa-dacitinib	Ada-limumab		
UE, die zum Therapieabbruch führten	16/355 (4,5)	23/352 (6,5)	RR: 0,69 [0,37; 1,28] p = 0,2410	
UE, die zum Tod führten	0/355 (0,0)	0/352 (0,0)	RR: NA [NA; NA] NA	
UESI	221/355 (62,3)	205/352 (58,2)	RR: 1,07 [0,95; 1,21] p = 0,2760	
SUESI	13/355 (3,7)	11/352 (3,1)	RR: 1,17 [0,53; 2,58] p = 0,6938	
Schwere UESI	23/355 (6,5)	18/352 (5,1)	RR: 1,27 [0,70; 2,31] p = 0,4387	
Nicht schwere UESI	213/355 (60,0)	202/352 (57,4)	RR: 1,05 [0,92; 1,18] p = 0,4806	
UE nach SOC und PT				
PT Grippe	13/355 (3,7)	3/352 (0,9)	RR: 4,30 [1,24; 14,95] p = 0,0219	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
PT Reaktion an der Injektionsstelle	0/355 (0,0)	10/352 (2,8)	RR: 0,05 [0,00; 0,80] p = 0,0347	
PT Schlaflosigkeit	11/355 (3,1)	1/352 (0,3)	RR: 10,91 [1,42; 84,03] p = 0,0218	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Upa-dacitinib	Ada-limumab		
a: Betrachtung im Rahmen der UE b: Anzahl Patienten in der Analyse Für binäre Endpunkte werden die Anzahl der Patienten in der Analyse sowie die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm dargestellt. Der Effektschätzer für binäre Endpunkte ist das RR. Für kontinuierliche Endpunkte wird die Anzahl der Patienten dargestellt, die in die Analyse eingehen. Der Effektschätzer für kontinuierliche Endpunkte ist die MWD sowie Hedges' g. Bei den Ergebnissen der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt ein RR größer Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen des SAPS, zur Morgensteifigkeit, der Pain NRS sowie des PtGADA stellen MWD und Hedges' g kleiner Null einen Vorteil von Upadacitinib dar; bei der EQ-5D-VAS stellen MWD und Hedges' g größer Null einen Vorteil von Upadacitinib dar. Bei den Ergebnissen zur Verträglichkeit stellt ein RR kleiner Eins einen Vorteil von Upadacitinib dar. BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; KI: Konfidenzintervall; LDA: niedrige Krankheitsaktivität; LDI: Leeds dactylitis index; LEI: Leeds enthesitis index; MCS: mental health component summary score; MDA: minimal disease activity; MWD: Mittelwertdifferenz; NA: nicht anwendbar; NRS: numerical rating scale; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary score; PT: preferred term; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RR: relatives Risiko; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SF-36: short form – 36; SJC: Anzahl geschwollener Gelenke; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SUESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; TJC: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: visuelle Analogskala				

Morbidität

Krankheitsaktivität

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine minimale bzw. niedrige Krankheitsaktivität oder Remission, operationalisiert als MDA, DAPSA ≤ 3,3 und PASDAS < 3,2 als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Insbesondere das Erreichen einer MDA und der DAPSA-Remission werden als stringente und geeignete Messinstrumente angesehen, um diese Therapieziele darzustellen (32). Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten knapp die Hälfte der Patienten (ca. 49 %) im Upadacitinib-Arm eine MDA, im Adalimumab-Arm erreichten ca. 40 % der Patienten diesen Endpunkt (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,22 [1,03; 1,44]; p = 0,0209); der Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Upadacitinib. Basierend auf dem DAPSA erreichten unter einer Behandlung mit Upadacitinib mehr Patienten den Zustand einer Remission als unter Adalimumab: ca. 19 % der Patienten unter Upadacitinib und ca. 11 % der Patienten unter Adalimumab-Therapie erzielten einen DAPSA ≤ 3,3 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,68 [1,16; 2,42]; p = 0,0057). Auch hier liegt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Upadacitinib vor. Eine niedrige Krankheitsaktivität gemessen am PASDAS (PASDAS < 3,2) erreichten im Upadacitinib-Arm ca. 54 % der Patienten und im Adalimumab-Arm 44 % (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,23 [1,05; 1,43]; p = 0,0086), was ebenfalls

einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Upadacitinib darstellt. Numerische Vorteile zugunsten von Upadacitinib liegen außerdem für die Erhebungsinstrumente PASDAS < 2,4, DAPSA ≤ 15, DAS28-CRP und PsARC vor.

Die meisten Patienten hatten zu Beginn der Studie eine hohe Krankheitsaktivität (Tabelle 4-17); die Endpunkte MDA, DAPSA ≤ 3,3 und PASDAS < 3,2 sind der Kategorie schwerwiegende/ schwere Symptome/Folgekomplikationen zuzuordnen.

Die Ergebnisse zur Krankheitsaktivität gemäß MDA und PASDAS < 3,2 zu Woche 56 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patientinnen und Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt jeweils die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **geringen Zusatznutzen** in diesen Endpunkten.

Die Ergebnisse zur Krankheitsaktivität gemäß DAPSA ≤ 3,3 zu Woche 56 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patientinnen und Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Der Vorteil von Upadacitinib zeigt sich konsistent anhand aller betrachteten Messinstrumente und die Patienten können eine umfassende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreichen.

Enthesitis

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten statistisch signifikant mehr Patienten ein vollständiges Abklingen der Enthesitis (LEI = 0) als im Vergleichsarm mit Adalimumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,20 [1,03; 1,39]; p = 0,0176). Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten dies ca. 67 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 56 % der Patienten im Adalimumab-Arm, was einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Upadacitinib darstellt. Numerische Vorteile zugunsten von Upadacitinib liegen auch für das vollständige Abklingen der Enthesitis gemäß dem Anteil der Patienten mit SPARCC enthesitis index = 0 und dem Anteil der Patienten mit total enthesitis count = 0 vor.

Die meisten Patienten der Studie SELECT-PsA 1 hatten zu Beginn der Studie einen LEI > 0 (Tabelle 4-17), der Endpunkt vollständiges Abklingen der Enthesitis (LEI = 0) ist der Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zuzuordnen. Die Ergebnisse zum Endpunkt vollständiges Abklingen der Enthesitis (LEI = 0) zu Woche 56 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patientinnen und Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung dar. Dies

rechtfertigt die Ableitung eines **Anhaltspunktes** auf einen **geringen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Hautsymptomatik

Unter der Behandlung mit Upadacitinib zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Upadacitinib hinsichtlich der Hautsymptomatik gemessen anhand des SAPS. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung des SAPS gegenüber Baseline eine größere Verbesserung der Hautsymptomatik unter Upadacitinib als unter Adalimumab (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -3,79 [-6,00; -1,58]; p = 0,0008; Hedges' g: -0,23 [-0,38; -0,08]; p = 0,0024).

Die Ergebnisse zum SAPS zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung unter einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Adalimumab zu Woche 56. Auch wenn die klinische Relevanz zunächst über Hedges' g nicht nachgewiesen wurde, lässt sich aus dem statistisch signifikanten Ergebnis ein relevanter Effekt zugunsten von Upadacitinib, im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV, ableiten. Daher wird für den Endpunkt ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Axiale Beteiligung

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten mehr Patienten eine Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 % als im Vergleichsarm mit Adalimumab. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 60 % der Patienten im Upadacitinib-Arm eine Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 %, im Adalimumab-Arm erreichten dies nur ca. 45 % der Patienten (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,33 [1,03; 1,73]; p = 0,0307). Dieser Vorteil von Upadacitinib ist statistisch signifikant und klinisch relevant. Numerische Vorteile zugunsten von Upadacitinib liegen auch für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ASDAS um ≥ 1,1 (definiert als bedeutende klinische Verbesserung) und den Anteil der Patienten mit ASDAS < 1,3 (entspricht einer Remission bei axialer Beteiligung) vor.

Die Patienten der Studie SELECT-PsA 1 mit axialer Beteiligung zu Baseline hatten einen BASDAI von ca. 6 im Median, und damit eine hohe Krankheitsaktivität zu Beginn der Studie. Eine Verbesserung um 50 % führt zu einem absoluten BASDAI von ca. 3 Punkten, was einer niedrigen Krankheitsaktivität bei der axialen Manifestation entspricht (BASDAI < 4) (18). Der Endpunkt Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 % ist der Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zuzuordnen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 % zu Woche 56 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patientinnen und Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **geringen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Körperlicher Funktionsstatus

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine relevante Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus gemessen an einer Verbesserung des HAQ-DI um mindestens 0,35 Punkte gegenüber Baseline im Vergleich zu Adalimumab. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 62 % der Patienten im Upadacitinib-Arm und ca. 52 % der Patienten im Adalimumab-Arm eine Verbesserung des HAQ-DI um ≥ 0,35 (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,19 [1,04; 1,37]; p = 0,0126). Der Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Upadacitinib.

Die Ergebnisse zur Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus gemäß einer Verbesserung des HAQ-DI von mindestens 0,35 Punkten zu Woche 56 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patientinnen und Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung dar. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **geringen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Morgensteifigkeit

Unter der Behandlung mit Upadacitinib zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Upadacitinib gegenüber Adalimumab hinsichtlich der Morgensteifigkeit gemessen anhand der BASDAI-Items 5 und 6. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die Morgensteifigkeit gesamt (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,47 [-0,74; -0,20]; p = 0,0008; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,23 [-0,38; -0,08]; p = 0,0025) sowie für die Schwere (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,54 [-0,84; -0,23]; p = 0,0006; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,24 [-0,39; -0,09]; p = 0,0018) und die Dauer der Morgensteifigkeit (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,38 [-0,66; -0,11]; p = 0,0059; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,19 [-0,34; -0,04]; p = 0,0128) eine größere Verbesserung der Morgensteifigkeit unter Upadacitinib als unter Adalimumab.

Die Ergebnisse zur Morgensteifigkeit (gemessen anhand der BASDAI-Items 5 und 6 in den Kategorien Morgensteifigkeit gesamt, Schwere der Morgensteifigkeit und Dauer der Morgensteifigkeit) zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung unter einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Adalimumab zu Woche 56. Auch wenn die klinische Relevanz zunächst über Hedges' g nicht nachgewiesen wurde, lässt sich aus dem statistisch signifikanten Ergebnis ein relevanter Effekt zugunsten von Upadacitinib, im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV, ableiten. Daher wird für den Endpunkt ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität

Unter der Behandlung mit Upadacitinib zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Upadacitinib gegenüber Adalimumab hinsichtlich der patientenberichteten globalen Krankheitsaktivität gemessen anhand des PtGADA. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung des

PtGADA gegenüber Baseline eine größere Verbesserung der patientenberichteten globalen Krankheitsaktivität unter Upadacitinib als unter Adalimumab (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -0,26 [-0,51; -0,004]; p = 0,0467; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,14 [-0,29; 0,01]; p = 0,0664).

Die Ergebnisse zum PtGADA zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung unter einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Adalimumab zu Woche 56. Auch wenn die klinische Relevanz zunächst über Hedges' g nicht nachgewiesen wurde, lässt sich aus dem statistisch signifikanten Ergebnis ein relevanter Effekt zugunsten von Upadacitinib, im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV, ableiten. Daher wird für den Endpunkt ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Unter der Behandlung mit Upadacitinib zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Upadacitinib gegenüber Adalimumab hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline eine größere Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands unter Upadacitinib als unter Adalimumab (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 2,51 [0,08; 4,93]; p = 0,0428; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: 0,14 [-0,01; 0,29]; p = 0,0671).

Die Ergebnisse zur EQ-5D VAS zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung unter einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Adalimumab zu Woche 56. Auch wenn die klinische Relevanz zunächst über Hedges' g nicht nachgewiesen wurde, lässt sich aus dem statistisch signifikanten Ergebnis ein relevanter Effekt zugunsten von Upadacitinib, im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV, ableiten. Daher wird für den Endpunkt ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Zudem zeigen sich numerische Vorteile einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber dem Therapiestandard Adalimumab in den Morbiditätskategorien **Gelenksymptomatik, Daktylitis, Schmerz** und **Fatigue**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als im Vergleichsarm mit Adalimumab operationalisiert über eine Verbesserung des SF-36 (MCS) gegenüber Baseline um mindestens 5 Punkte. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 43 % der Patienten im Upadacitinib-Arm eine Verbesserung des SF-36 (MCS) ≥ 5, im Adalimumab-Arm erreichten dies ca. 33 % der Patienten (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,31 [1,08; 1,59]; p = 0,0058). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Upadacitinib.

Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5

Unter der Behandlung mit Upadacitinib erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als im Vergleichsarm mit Adalimumab operationalisiert über eine Verbesserung des SF-36 (PCS) gegenüber Baseline um mindestens 5 Punkte. Zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 69 % der Patienten im Upadacitinib-Arm eine Verbesserung des SF-36 (PCS) ≥ 5, im Adalimumab-Arm erreichten dies ca. 55 % der Patienten (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,26 [1,12; 1,41]; p = 0,0001). Dieser Vorteil von Upadacitinib ist statistisch signifikant und klinisch relevant.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Verbesserung des SF-36 (PCS/MCS) ≥ 5 zu Woche 56 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine spürbare Linderung der Erkrankung und somit eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) dar. Es handelt sich somit um eine für die Patientinnen und Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie- und patientenrelevanten Nutzens einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber einer Adalimumab-Behandlung. Dies rechtfertigt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in diesem Endpunkt.

Verträglichkeit

Bei der PsA handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit Mortalitätsraten, die sich nicht wesentlich von denjenigen in der Gesamtbevölkerung unterscheiden. Die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt ist in dieser Indikation daher nicht üblich. Die Ergebnisse zur Mortalität werden somit im Rahmen der Darstellung zur Verträglichkeit berichtet.

In allen übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit (UE, SUE, UE mit Schweregrad ≥ 3, UE mit Schweregrad < 3, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten), zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch in den Gesamtraten der UE von speziellem Interesse (UESI) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Betrachtung der einzelnen UESI traten vereinzelt statistisch signifikante Effekte auf, die bei den UESI aller Schweregrade und bei nicht schweren UESI beobachtet wurden. Diese Ereignisse beziehen sich überwiegend auf nicht schwere UESI und sind als Laborparameter nicht patientenrelevant; der Behandlungseffekt übersteigt zudem nicht die Irrelevanzschwelle für einen Zusatznutzen oder Schaden.

Bei der Betrachtung von häufigen UE nach SOC/PT traten in keiner SOC und keinem PT schwere UE (schwer oder lebensbedrohlich nach Einschätzung des Prüfarztes) oder SUE mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % oder bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm und einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt auf. Bei der Betrachtung der häufigen UE nach SOC und PT unabhängig vom Schweregrad zeigten sich vereinzelt Effekte (PT Grippe, PT Reaktion an der Injektionsstelle und PT Schlaflosigkeit), die sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil für Upadacitinib sind.

Zusammenfassend zeigte sich weder in einer der Hauptkategorien der UE noch bei den schweren UE nach SOC und PT bzw. SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Upadacitinib und der Behandlung mit Adalimumab. Lediglich bei einzelnen, häufigen, jedoch nicht schweren und nicht schwerwiegenden UE zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil von Upadacitinib sind. Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann aufgrund dieser Ergebnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Kategorie Verträglichkeit festgestellt werden.

Subgruppenanalysen

Es traten keine fazitrelevanten Effektmodifikationen auf.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-152: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Upadacitinib gegenüber Adalimumab aus der Studie SELECT-PsA 1

Positive Effekte (statistisch signifikante Effekte)	**Negative Effekte (statistisch signifikante Effekte)**
• Anteil der Patienten mit MDA (niedrige Krankheitsaktivität) (**Hinweis** auf einen **geringen** Zusatznutzen) • Anteil der Patienten mit DAPSA ≤ 3,3 (Remission) (**Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen) • Anteil der Patienten mit PASDAS < 3,2 (niedrige Krankheitsaktivität) (**Hinweis** auf einen **geringen** Zusatznutzen) • Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Enthesitis (LEI = 0) (**Anhaltspunkt** auf einen **geringen** Zusatznutzen) • Hautsymptomatik (SAPS) (**Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 % (**Hinweis** auf einen **geringen** Zusatznutzen) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI ≥ 0,35 (**Hinweis** auf einen **geringen** Zusatznutzen) • Morgensteifigkeit (gesamt, Schwere sowie Dauer) (**Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen) • patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA) (**Anhaltspunkt** auf einen **nicht quantifizierbaren**	-

Positive Effekte (statistisch signifikante Effekte)	**Negative Effekte (statistisch signifikante Effekte)**
Zusatznutzen) • allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (**Anhaltspunkt** auf einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS/MCS) ≥ 5 (**Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen)	
Im Rahmen der Analyse zu **unerwünschten Ereignissen** zeigten sich vereinzelt Effekte bei häufigen UE nach SOC und PT (Grippe, Reaktion an der Injektionsstelle und Schlaflosigkeit) unabhängig vom Schweregrad, die sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil für Upadacitinib sind. Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann aufgrund dieser Ergebnisse insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Kategorie Verträglichkeit festgestellt werden.	
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; EQ-5D: EuroQoL-5 dimensions; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; LEI: Leeds enthesitis index; MCS: mental health component summary score; MDA: minimal disease activity; PASDAS: psoriatic arthritis disease activity score; PCS: physical health component summary score; PT: preferred term; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SF-36: short form – 36; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Wie in Tabelle 4-152 beschrieben, ergeben sich zahlreiche statistisch signifikante Vorteile für eine Upadacitinib-Therapie aus folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten: Anteil der Patienten mit MDA, Anteil der Patienten mit DAPSA ≤ 3,3, Anteil der Patienten mit PASDAS < 3,2, Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Enthesitis (LEI = 0), mittlere Veränderung der Hautsymptomatik anhand des SAPS, Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des BASDAI um ≥ 50 %, Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI ≥ 0,35, mittlere Veränderung der Morgensteifigkeit, mittlere Veränderung des PtGADA, mittlere Veränderung der EQ-5D VAS. Zudem konnte eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl in der physischen als auch in der mentalen Komponente des SF-36 (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 (PCS/MCS) ≥ 5) beobachtet werden. Gleichzeitig zeigen sich vereinzelt positive und negative Effekte auf SOC/PT-Ebene bei den häufigen UE jeglichen Schweregrads, die im Wesentlichen der Kategorie nicht schwere UE zugeordnet sind. Die Unterschiede in diesen einzelnen UE werden daher insgesamt als geringfügig und damit als nicht fazitrelevant eingestuft.

Des Weiteren ergaben sich numerische Vorteile unter einer Upadacitinib-Behandlung in den Morbiditätskategorien Gelenksymptomatik, Daktylitis, Schmerz und Fatigue.

Somit zeigen sich unter Upadacitinib zahlreiche statistisch signifikante und klinisch relevanteVorteile im Vergleich zum Therapiestandard Adalimumab. Unter Behandlung mit Upadacitinib erreichen signifikant mehr Patienten die patientenrelevanten Haupttherapieziele Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Remission oder minimale bzw. niedrige Krankheitsaktivität als unter Adalimumab. Somit wird mit Upadacitinib eine

umfassende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht; dies zeigt sich auch anhand der signifikant höheren Ansprechraten über unterschiedliche Krankheitsdomänen wie axiale Domäne, Enthesitis, Haut und patientenberichtete Endpunkte hinweg. Das Verträglichkeitsprofil von Upadacitinib ist vergleichbar mit dem von Adalimumab und entspricht dem bekannten und konsistenten Sicherheitsprofil von Upadacitinib in der rheumatoiden Arthritis. Upadacitinib ist daher wegen seines guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils eine Bereicherung der Therapielandschaft in Deutschland.

In der Gesamtschau zeigt sich für eine Upadacitinib-Therapie bei bDMARD-naiven Patienten (Fragestellung 1) im Vergleich zu Adalimumab zum Analysezeitpunkt 56 Wochen ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Fragestellung 2: Erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten; Population B)

Für Fragestellung 2 wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich identifiziert. Es liegen zudem keine Studien zu Upadacitinib vor, die für einen adjustierten oder historischen indirekten Vergleich geeignet sind. AbbVie verzichtet daher auf die Durchführung indirekter Vergleiche und stellt die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Upadacitinib auf Basis der Studie SELECT-PsA 2 für bDMARD-erfahrene Patienten (Population B) ergänzend dar. Für Population B wird somit kein Zusatznutzen beansprucht.

Studie SELECT-PsA 2 (M15-554)

Die Studie SELECT-PsA 2 (M15-554) ist eine direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib untersucht wurde. Die Studienpopulation der Studie SELECT-PsA 2 entspricht der Fragestellung 2. Da kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorliegt, werden die Ergebnisse der Studie SELECT-PsA 2 ergänzend dargestellt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib in Population B zu beschreiben.

In der Studie SELECT-PsA 2 wurden zum Analysezeitpunkt zu Woche 24 patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität (Krankheitsaktivität, Enthesitis und Daktylitis, Hautsymptomatik, körperliche Funktionsfähigkeit, Schmerz und Fatigue), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben.

Medizinischer Nutzen von Upadacitinib – Ergebnisse der Studie SELECT-PsA 2 zur Wirksamkeit und Verträglichkeit

Morbidität

Krankheitsaktivität

Das Erreichen einer Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität stellt das primäre Therapieziel der PsA dar (13). Der Anteil der Patienten mit MDA und das ACR20/50/70-Ansprechen bilden in der Studie SELECT-PsA 2 die Krankheitsaktivität ab. Hier konnte durchweg eine eindeutige Kontrolle der Krankheitssymptomatik durch eine Upadacitinib-Behandlung beobachtet werden. Besonders deutlich zeigten sich diese positiven Effekte durch den signifikant höheren Anteil an Patienten, die durch Upadacitinib einen MDA erreichten.

Enthesitis

Das vollständige Abklingen einer Enthesitis wurde in der SELECT-PsA 2 Studie durch den Anteil der Patienten, die zu Baseline einen LEI > 0 hatten und später einen LEI = 0 erreichten, untersucht. Es konnte eine statistisch signifikant bessere Kontrolle der Entzündungssymptomatik durch eine Upadacitinib-Behandlung beobachtet werden.

Daktylitis

Das vollständige Abklingen einer Daktylitis wurde in der SELECT-PsA 2 Studie durch den Anteil der Patienten, die zu Baseline einen LDI > 0 hatten und später einen LDI = 0 erreichten, untersucht. Es konnte eine statistisch signifikant bessere Kontrolle der Entzündungs-symptomatik durch eine Upadacitinib-Behandlung beobachtet werden.

Hautsymptomatik

Die Hautsymptomatik wurde in der Studie über den Endpunkt PASI75/90/100 erhoben. Insgesamt konnte durchweg in allen drei Operationalisierungen eine gute Kontrolle der Hautsymptomatik durch eine Upadacitinib-Behandlung beobachtet werden. Besonders deutlich zeigten sich diese positiven Effekte durch den Anteil der Patienten, die einen PASI100 (vollständige Kontrolle der Hautsymptomatik) erreichten.

Körperliche Funktionsfähigkeit

Die körperliche Funktionsfähigkeit bildet in der Studie die Auswertung des HAQ-DI-Fragebogens ab. Es konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des HAQ-DI durch eine Upadacitinib-Behandlung beobachtet werden.

Schmerzen

Die Schmerzintensität wurde in der Studie über die Pain NRS erfasst. Es konnte eine sehr deutliche Verbesserung der Schmerzintensität durch eine Upadacitinib-Behandlung erreicht werden.

Fatigue

Das Ausmaß der Fatigue wurde in der Studie SELECT-PsA 2 über den FACIT-F-Fragebogen erhoben. Es konnte eine signifikante Verbesserung der Fatigue durch eine Upadacitinib Behandlung beobachtet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie über den SF-36-Fragebogen ermittelt. Es konnte eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine Upadacitinib-Behandlung gezeigt werden.

Verträglichkeit

Abschließend konnten im Rahmen der Erhebung der Verträglichkeit UE im Upadacitinib-Arm auf dem Niveau des Placebo-Arms festgestellt werden. SUE wurden unter Upadacitinib häufiger als unter Placebo berichtet. Es gab einen Todesfall im Placebo-Arm und keinen unter Upadacitinib. Insgesamt entspricht das Sicherheitsprofil von Upadacitinib in der Studie SELECT-PsA 2 dem bekannten und gut charakterisierten Sicherheitsprofil von Upadacitinib ohne neue unerwartete UE.

Gesamtfazit zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Upadacitinib für bDMARD-erfahrene PsA-Patienten

Die Patientenpopulation der bDMARD-erfahrenen PsA-Patienten zeichnet sich durch eine lange Krankheitsdauer und hohe Krankheitslast aus. Für betroffene Patienten sind die Therapieziele einer anhaltenden Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität trotz vorhandener Therapiealternativen oft nicht erreichbar. Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen.

In der Gesamtschau konnten in der pivotalen Zulassungsstudie SELECT-PsA 2 eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit, sowie positive Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in dieser schwer therapierbaren Patientenpopulation gezeigt werden. In den Wirksamkeitsendpunkten, wie dem Erreichen einer Remission, der Krankheitsaktivität, dem vollständigen Abklingen einer Enthesitis und Daktylitis, der körperlichen Funktionsfähigkeit, Schmerzen, der Fatigue und der Hautsymptomatik sind deutliche Vorteile einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Placebo bei bDMARD-erfahrenen PsA-Patienten nachweisbar. Dies lässt auf eine stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität sowie einer Verbesserung über alle PsA-relevanten Krankheitsdomänen schließen und trägt gemäß EULAR-Empfehlungen zum Erreichen des übergeordneten Therapieziels der langfristigen Verbesserung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten bei. Über das gesamte bisher ausgewertete Studienprogramm zeigt Upadacitinib über verschiedene Patientenpopulationen hinweg konsistent gute Ansprechraten und dabei ein konstantes Sicherheitsprofil ohne unerwartete Nebenwirkungen.

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 4-153: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Population A: erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten)	beträchtlich (Hinweis)
Population B: erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten)	kein Zusatznutzen belegt
bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; PsA: Psoriasis-Arthritis	

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], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[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.

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.

4.6 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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Januar 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-079. 2020.
3. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;376(10):957-70.
4. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet. 2018;391(10136):2273-84.
5. Boehncke WH, Friedrich M, Kaltwasser JP, Manger B, Mrowietz U, Reich K, et al. Psoriasis-Arthritis – eine interdisziplinäre Herausforderung. Dtsch Arztebl International. 2006;103(21):A-1455.
6. Krueger GG. Clinical features of psoriatic arthritis. Am J Manag Care. 2002;8(6 Suppl):S160-70.
7. 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.
8. Frediani B, Falsetti P, Storri L, Allegri A, Bisogno S, Baldi F, et al. Ultrasound and clinical evaluation of quadricipital tendon enthesitis in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2002;21(4):294-8.

9. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of entheseal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis. 2002;61(10):905-10.
10. Gladman DD, Cook RJ, Schentag C, Feletar M, Inman RI, Hitchon C, et al. The clinical assessment of patients with psoriatic arthritis: results of a reliability study of the spondyloarthritis research consortium of Canada. J Rheumatol. 2004;31(6):1126-31.
11. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2504-17.
12. 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.
13. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):700-12.
14. 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.
15. Orbai AM, Ogdie A. Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(2):265-83.
16. Radtke MA, Mössner R, Augustin M, Reich K. Psoriasis Arthritis: Klinik, Pathogenese und Diagnostik. Der Deutsche Dermatologe. 2007;5:2-8.
17. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Drugs. 2014;74(4):423-41.
18. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot JF, Dreimann M, Hammel L, et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen. Z Rheumatol. 2019;78(Suppl 1):3-64.
19. Pollard L, Choy EH, Scott DL. The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S43-52.
20. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. N Engl J Med. 2016;375(13):1303.
21. van Tuyl LH, Lems WF, Boers M. Measurement of stiffness in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity or remission: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2014;15:28.
22. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2001;45(2):151-8.
23. Orbai AM, de Wit M, Mease P, Shea JA, Gossec L, Leung YY, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. Ann Rheum Dis. 2017;76(4):673-80.
24. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019;71(12):1540-55.

25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 30.11.2020]
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Psoriatic Arthritis. 2006. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis_en.pdf. [Zugriff am: 02.12.2020]
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-026. 2019.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-186. 2018.
29. Husted JA, Tom BD, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. A longitudinal study of the effect of disease activity and clinical damage on physical function over the course of psoriatic arthritis: Does the effect change over time? Arthritis Rheum. 2007;56(3):840-9.
30. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. P T. 2010;35(12):680-9.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B151. 2017.
32. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):3-17.
33. Radtke MA, Reich K, Beikert F, Augustin M. [Psoriasis arthritis. An interdisciplinary challenge]. Hautarzt. 2011;62(10):779-90; quiz 91-2. Psoriasisarthritis. Eine interdisziplinäre Herausforderung.
34. 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.
35. AbbVie Inc. Statistical Analysis Plan M15-572. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) – SELECT-PsA 1. 2019.
36. 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 (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5189/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_TrG-15-10-2018.pdf. [Zugriff am: 27.11.2020]
37. 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 (neues Anwendungsgebiet:

Psoriasis-Arthritis) 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5588/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.11.2020]
38. Coates LC, Cook R, Lee KA, Chandran V, Gladman DD. Frequency, predictors, and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(7):970-6.
39. 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.
40. Wong PC, Leung YY, Li EK, Tam LS. Measuring disease activity in psoriatic arthritis. Int J Rheumatol. 2012;2012:839425.
41. Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Gladman D, Mease P, Krueger GG, et al. Radiographic Progression of Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Golimumab Therapy: Results Through 5 Years of a Randomized, Placebo-Controlled Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(2):267-74.
42. 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.
43. 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.
44. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. Ann Rheum Dis. 2016;75(5):811-8.
45. Husic R, Gretler J, Felber A, Graninger WB, Duftner C, Hermann J, et al. Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(8):1529-36.
46. 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.
47. Helliwell P, Coates LC, FitzGerald O, Nash P, Soriano ER, Elaine Husni M, et al. Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):242.
48. 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.
49. 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.

50. 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.
51. Got M, Li S, Perruccio AV, Gladman DD, Chandran V. Treating Psoriatic Arthritis (PsA) to Target: Defining Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) That Reflects Disease Activity in PsA [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2016;68 (suppl 10).
52. 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.
53. Ranganath VK, Khanna D, Paulus HE. ACR remission criteria and response criteria. Clin Exp Rheumatol. 2006;24(6 Suppl 43):S-14-21.
54. 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. Ann Rheum Dis. 2006;65(10):1373-8.
55. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Brief report: rheumatoid arthritis response criteria and patient-reported improvement in arthritis activity: is an American College of Rheumatology twenty percent response meaningful to patients? Arthritis Rheumatol. 2014;66(9):2339-43.
56. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995;38(6):727-35.
57. Felson DT, Anderson JJ, Lange ML, Wells G, LaValley MP. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? Arthritis Rheum. 1998;41(9):1564-70.
58. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(5):640-7.
59. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995;38(1):44-8.
60. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis. 2005;64(Suppl 2):ii49-54.
61. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. Arthritis Rheum. 1998;41(10):1845-50.
62. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):954-60.
63. 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: 02.12.2020]

64. 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 (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.12.2020]
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4372/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509.pdf. [Zugriff am: 30.11.2020]
66. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Arthritis Rheum. 1996;39(12):2013-20.
67. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52(10):3279-89.
68. Gladman DD, Mease PJ, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, Cauli A, et al. Outcome measures in psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2007;34(5):1159-66.
69. Her M, Kavanaugh A. A review of disease activity measures for psoriatic arthritis: what is the best approach? Expert Rev Clin Immunol. 2014;10(9):1241-54.
70. 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.
71. Krüger K, Burmester GR, Wassenberg S, Bohl-Bühler M, Thomas MH. Effectiveness and safety of golimumab in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis under real-life clinical conditions: non-interventional GO-NICE study in Germany. BMJ Open. 2018;8(6):e021082.
72. Krüger K, Burmester GR, Wassenberg S, Bohl-Bühler M, Thomas MH. Patient-reported outcomes with golimumab in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: non-interventional study GO-NICE in Germany. Rheumatol Int. 2019;39(1):131-40.
73. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). Ann Rheum Dis. 2014;73(1):48-55.
74. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. J Rheumatol. 2007;34(5):1040-50.
75. Gladman D, Nash P, Goto H, Birt JA, Lin CY, Orbai AM, et al. Fatigue numeric rating scale validity, discrimination and responder definition in patients with psoriatic arthritis. RMD Open. 2020;6(1).

76. Purmonen T, Puolakka K, Bhattacharyya D, Jain M, Martikainen J. Cost-effectiveness analysis of secukinumab versus other biologics and apremilast in the treatment of active Psoriatic arthritis: a Finnish perspective. Cost Eff Resour Alloc. 2018;16:56.
77. Thorlund K, Druyts E, Aviña-Zubieta JA, Mills EJ. Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. Biologics. 2012;6:417-27.
78. Reddy SM, Bingham IC. Outcome measures in psoriatic arthritis clinical trials. Curr Rheumatol Rep. 2005;7(4):299-305.
79. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58(5):851-64.
80. Deandrade JR, Casagrande PA. A seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1965;8:302-34.
81. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. Arthritis Rheum. 2004;50(1):24-35.
82. 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.
83. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(12):731-41.
84. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic arthritis: a critical review. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;44(2):141-8.
85. Mease PJ, Garg A, Gladman DD, Helliwell PS. Development of simple clinical criteria for the definition of inflammatory arthritis, enthesitis, dactylitis, and spondylitis: a report from the GRAPPA 2012 annual meeting. J Rheumatol. 2013;40(8):1442-5.
86. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovio-entheseal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. Arthritis Rheum. 2007;56(8):2482-91.
87. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(11):1685-91.
88. Boehncke WH, Horváth R, Dalkiliç E, Lima SAL, Okada M, Hojnik M, et al. Association between clinical specialty setting and disease management in patients with psoriatic arthritis: results from LOOP, a cross-sectional, multi-country, observational study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020.
89. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(11):1692-9.
90. Machado PM, Raychaudhuri SP. Disease activity measurements and monitoring in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(5):711-28.

91. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, Shojania K, Olszynski WP, Wong RL, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):948-53.
92. Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, Maksymowych WP, Braun J, Davis JC, et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise--the INSPIRE study: II. Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis. J Rheumatol. 2007;34(8):1740-5.
93. Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, Melsom RD, Shah I, Turner DE. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2005;32(9):1745-50.
94. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978;157(4):238-44.
95. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W, Dressler c, Gaskins M, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf. [Zugriff am: 26.11.2020]
96. 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.
97. Krenzer S, Radtke M, Schmitt-Rau K, Augustin M. Characterization of patient-reported outcomes in moderate to severe psoriasis. Dermatology. 2011;223(1):80-6.
98. 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.
99. Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. Eur J Dermatol. 2010;20(1):62-7.
100. 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: 02.12.2020]
101. 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: 02.12.2020]
102. 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: 02.12.2020]

103. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products indicated for the Treatment of Psoriasis. 2004. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf. [Zugriff am: 02.12.2020]
104. Armstrong AW, Banderas B, Foley C, Stokes J, Sundaram M, Shields AL. Development and psychometric evaluation of the self-assessment of psoriasis symptoms (SAPS) - clinical trial and the SAPS - real world patient-reported outcomes. J Dermatolog Treat. 2017;28(6):505-14.
105. AbbVie Inc. Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS) Questionnaire Development and Content Evaluation Report. 2014.
106. Pap T, Sunderkötter C. [Psoriasis vs. psoriatic arthritis : Similarities and differences in the pathophysiology]. Z Rheumatol. 2017;76(6):477-83. Psoriasis versus Psoriasisarthritis : Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Pathophysiologie.
107. 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.
108. Chandran V, Barrett J, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Axial psoriatic arthritis: update on a longterm prospective study. J Rheumatol. 2009;36(12):2744-50.
109. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(5 Suppl 93):S31-5.
110. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? Rheumatology (Oxford). 1999;38(9):878-82.
111. Haywood KL, A MG, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Disease-specific, patient-assessed measures of health outcome in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. Rheumatology (Oxford). 2002;41(11):1295-302.
112. Kwan YH, Tan JJ, Phang JK, Fong W, Lim KK, Koh HL, et al. Validity and reliability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein (ASDAS-CRP) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) in Singapore. Int J Rheum Dis. 2019;22(12):2206-12.
113. Brandt J, Westhoff G, Rudwaleit M, Listing J, Zink A, Braun J, et al. [Adaption and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for use in Germany]. Z Rheumatol. 2003;62(3):264-73. Validierung einer deutschen Version des Fragebogens BASDAI zur Messung der Krankheitsaktivität bei ankylosierender Spondylitis.
114. Bönisch A, Ehlebracht-König I. [The BASDAI-D--an instrument to defining disease status in ankylosing spondylitis and related diseases]. Z Rheumatol. 2003;62(3):251-63. Der BASDAI-D--ein Fragebogen zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei Spondylitis ankylosans und verwandten Erkrankungen.
115. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):905-8.
116. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis

Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S47-58.

117. van Tubergen A, Weber U. Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(5):253-61.
118. Chandran V. Psoriatic spondylitis or ankylosing spondylitis with psoriasis: same or different? Curr Opin Rheumatol. 2019;31(4):329-34.
119. 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.
120. Fernández-Sueiro JL, Willisch A, Pértega-Díaz S, Tasende JA, Fernández-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.
121. Fernández-Sueiro JL, Willisch A, Pértega-Díaz S, Tasende JA, Fernández-López 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.
122. Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Gladman DD. Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? Ann Rheum Dis. 2010;69(12):2160-4.
123. Van Tubergen A, Debats I, Ryser L, Londoño J, Burgos-Vargas R, Cardiel MH, et al. Use of a numerical rating scale as an answer modality in ankylosing spondylitis-specific questionnaires. Arthritis Rheum. 2002;47(3):242-8.
124. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009;68(1):18-24.
125. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1811-8.
126. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):47-53.
127. Machado PM, Landewé R, Heijde DV. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. Ann Rheum Dis. 2018;77(10):1539-40.
128. Machado PM, Landewé RB, van der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. J Rheumatol. 2011;38(7):1502-6.
129. Luchetti MM, Benfaremo D, Campanati A, Molinelli E, Ciferri M, Cataldi S, et al. Clinical outcomes and feasibility of the multidisciplinary management of patients with psoriatic arthritis: two-year clinical experience of a dermo-rheumatologic clinic. Clin Rheumatol. 2018;37(10):2741-9.
130. Machado P, van der Heijde D. How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? Curr Opin Rheumatol. 2011;23(4):339-45.

131. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Hermann KG, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, et al. Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1065-71.
132. van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Sieper J, Pedersen R, Szumski A, et al. Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. Rheumatology (Oxford). 2012;51(10):1894-905.
133. Kılıç G, Kılıç E, Nas K, Karkucak M, Çapkın E, Dağlı AZ, et al. Comparison of ASDAS and BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis. Clin Rheumatol. 2015;34(3):515-21.
134. Beckers E, Been M, Webers C, Boonen A, Klooster PT, Vonkeman H, et al. Performance of the ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) in patients with peripheral and axial spondyloarthritis in clinical practice. Ann Rheum Dis. 2019;78:469.
135. Turina MC, Ramiro S, Baeten DL, Mease P, Paramarta JE, Song IH, et al. A psychometric analysis of outcome measures in peripheral spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(7):1302-7.
136. Lubrano E, Cantini F, Costanzo A, Girolomoni G, Prignano F, Olivieri I, et al. Measuring psoriatic disease in clinical practice. An expert opinion position paper. Autoimmun Rev. 2015;14(10):864-74.
137. Taylor WJ. Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International Classification of Functioning, Health, and Disability. Curr Rheumatol Rep. 2012;14(4):369-74.
138. Alten R, Strand V, Conaghan PG, Huneault L, Sullivan E, Blackburn S, et al. Psoriatic Arthritis Limits Patients' Abilities to Undertake Activities Crucial for Normal Daily Life and Impacts Happiness, Results from a Multinational Real-World Sample. Arthritis Rheumatol. 2016;68(suppl 10).
139. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum. 1980;23(2):137-45.
140. Sokka T, Krishnan E, Häkkinen A, Hannonen P. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland. Arthritis Rheum. 2003;48(1):59-63.
141. 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.
142. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:20.
143. 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.
144. 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.
145. Hand LE, Hopwood TW, Dickson SH, Walker AL, Loudon AS, Ray DW, et al. The circadian clock regulates inflammatory arthritis. FASEB J. 2016;30(11):3759-70.

146. Halls S, Sinnathurai P, Hewlett S, Mackie SL, March L, Bartlett SJ, et al. Stiffness Is the Cardinal Symptom of Inflammatory Musculoskeletal Diseases, Yet Still Variably Measured: Report from the OMERACT 2016 Stiffness Special Interest Group. J Rheumatol. 2017;44(12):1904-10.
147. Westhoff G, Buttgereit F, Gromnica-Ihle E, Zink A. Morning stiffness and its influence on early retirement in patients with recent onset rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2008;47(7):980-4.
148. da Silva JA, Phillips S, Buttgereit F. Impact of impaired morning function on the lives and well-being of patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol Suppl. 2011;125:6-11.
149. Halls S, Dures E, Kirwan J, Pollock J, Baker G, Edmunds A, et al. Stiffness is more than just duration and severity: a qualitative exploration in people with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2015;54(4):615-22.
150. Sinnathurai P, Bartlett SJ, Halls S, Hewlett S, Orbai AM, Buchbinder R, et al. Investigating Dimensions of Stiffness in Rheumatoid and Psoriatic Arthritis: The Australian Rheumatology Association Database Registry and OMERACT Collaboration. J Rheumatol. 2019;46(11):1462-9.
151. Kavanaugh A, Singh R, Karki C, Etzel CJ, Kremer JM, Greenberg JD, et al. Disease activity and biologic use in patients with psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2018;37(8):2275-80.
152. Coates LC, Orbai A, Azevedo VF, Cappelleri JC, Moser J, Lippe R, et al. Abstract Number:1390. Impact of Psoriatic Arthritis from the Patient's Perspective in the Context of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) Questionnaire: An Online Global Survey. Arthritis Rheumatol 2018;70(Suppl. 10).
153. Garrido-Cumbrera M, Hillmann O, Mahapatra R, Trigos D, Zajc P, Weiss L, et al. Improving the Management of Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis: Roundtable Discussions with Healthcare Professionals and Patients. Rheumatol Ther. 2017;4(2):219-31.
154. Kiltz U, Baraliakos X, Regel A, Buhring B, Braun J. Causes of pain in patients with axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2017;35 Suppl 107(5):102-7.
155. Heiberg T, Lie E, van der Heijde D, Kvien TK. Sleep problems are of higher priority for improvement for patients with ankylosing spondylitis than for patients with other inflammatory arthropathies. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):872-3.
156. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. Ann Rheum Dis. 1978;37(4):378-81.
157. Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(5):405-17.
158. Geenen R, Overman CL, Christensen R, Åsenlöf P, Capela S, Huisinga KL, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):797-807.
159. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scrivo R, et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1012-9.
160. Conaghan PG, Strand V, Alten R, Sullivan E, Blackburn S, Huneault L, et al. Pain still remains a high unmet need amongpsoriatic arthritis patients receiving existingbiologic treatment: results from a multi nationalreal-world survey. Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl 2):96.

161. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. Lancet. 2011;377(9784):2226-35.
162. Krajewska-Wlodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Sleep disorders in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. Reumatologia. 2018;56(5):301-6.
163. Wong ITY, Chandran V, Li S, Gladman DD. Sleep Disturbance in Psoriatic Disease: Prevalence and Associated Factors. J Rheumatol. 2017;44(9):1369-74.
164. Duvetorp A, Ostergaard M, Skov L, Seifert O, Tveit KS, Danielsen K, et al. Quality of life and contact with healthcare systems among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PAtient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). Arch Dermatol Res. 2019;311(5):351-60.
165. Gupta MA, Simpson FC, Gupta AK. Psoriasis and sleep disorders: A systematic review. Sleep Med Rev. 2016;29:63-75.
166. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S240-52.
167. Krajewska-Wlodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Fatigue - an underestimated symptom in psoriatic arthritis. Reumatologia. 2017;55(3):125-30.
168. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2007;66(7):936-9.
169. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage. 1997;13(2):63-74.
170. Dandorfer SW, Rech J, Manger B, Schett G, Englbrecht M. Differences in the patient's and the physician's perspective of disease in psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2012;42(1):32-41.
171. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32(5):811-9.
172. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf) 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3550/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_BAnz.pdf. [Zugriff am: 30.11.2020]
173. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, Desthieux C, Zabalan C, van Eijk-Hustings Y, et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. Arthritis Res Ther. 2016;18(1):251.
174. 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.
175. Lati C, Guthrie LC, Ward MM. Comparison of the construct validity and sensitivity to change of the visual analog scale and a modified rating scale as measures of patient global assessment in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2010;37(4):717-22.

176. Leung YY, Ho KW, Zhu TY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Construct validity of the modified numeric rating scale of patient global assessment in psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2012;39(4):844-8.
177. EuroQol G. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.
178. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
179. Cabases J, Rabin R. Introduction. In: Szende A, Janssen B , Cabases J (Hrsg.). Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht (NL)2014. S. 1-6.
180. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019. Verfügbar unter: https://euroqol.org/publications/user-guides. [Zugriff am: 02.12.2020]
181. Strand V, Sharp V, Koenig AS, Park G, Shi Y, Wang B, et al. Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. Ann Rheum Dis. 2012;71(7):1143-50.
182. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1045-50.
183. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
184. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05. November 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf. [Zugriff am: 17.11.2020]
185. Ellert U, Kurth BM. [Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2004;47(11):1027-32. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevolkerung.
186. Tarlov AR, Ware JE, Jr., Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. Jama. 1989;262(7):925-30.
187. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically important changes in short form 36 health survey scales for use in rheumatoid arthritis clinical trials: the impact of low responsiveness. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(12):1783-9.
188. 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.
189. AbbVie Inc. Psychometric Evaluation Report for M15-554: Interpretation of Scores Analyses for the Short Form 36 version 2 Physical Component Summary Score and Mental Component Summary Scores. 2020.
190. AbbVie Inc. Clinical Study Report - Week 24 - M15-572. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) – SELECT-PsA 1. 2020.
191. AbbVie Inc. Clinical Study Report - Week 24 - M15-554. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One

Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (bDMARD) – SELECT – PsA 2. 2020.
192. AbbVie Inc. Clinical Study Report - Week 56 - M15-554. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (bDMARD) – SELECT – PsA 2. 2020.
193. Mease P, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Bosch Fvd, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. Ann Rheum Dis. 2020;Epub ahead of print.
194. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. . [Zugriff am: 02.12.2020]
195. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf. [Zugriff am: 02.12.2020]
196. ClinicalTrials.gov. NCT03104400 - Titel: A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (SELECT - PsA 1). 2020. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03104400. [Zugriff am: 01.12.2020]
197. EU-CTR. 2016-004130-24 - Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) – SELECT – PsA 1. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004130-24/DE. [Zugriff am: 01.12.2020]
198. ICTRP. NCT03104400 - Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) - SELECT - PsA 1. 2020. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104400. [Zugriff am: 01.12.2020]
199. ClinicalTrials.gov. NCT03104374 - Titel: A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (SELECT - PsA 2). 2020. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03104374. [Zugriff am: 01.12.2020]
200. EU-CTR. 2016-004152-30 - Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (bDMARD) – SELECT – PsA 2. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004152-30/BE. [Zugriff am: 01.12.2020]

201. ICTRP. EUCTR2016-004152-30 - Titel: A Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. 2020. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004152-30-FR. [Zugriff am: 01.12.2020]
202. ICTRP. NCT03104374 - Titel: A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. 2020. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104374. [Zugriff am: 01.12.2020]
203. AbbVie Inc. Clinical Study Report - Week 56 - M15-572. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) – SELECT-PsA 1. 2020.
204. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Rinvoq. International non-proprietary name: upadacitinib. Procedure No. EMEA/H/C/004760/II/0004 - EMA/CHMP/505588/2020. Date: 10 December 2020.
205. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen zur Studie M15-572. 2020.
206. Michelsen B, Diamantopoulos AP, Hoiberg HK, Soldal DM, Kavanaugh A, Haugeberg G. Need for Improvement in Current Treatment of Psoriatic Arthritis: Study of an Outpatient Clinic Population. J Rheumatol. 2017;44(4):431-6.
207. Coates LC, Mease PJ, Gossec L, Kirkham B, Sherif B, Gaillez C, et al. Minimal Disease Activity Among Active Psoriatic Arthritis Patients Treated With Secukinumab: 2-Year Results From a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase III Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(10):1529-35.
208. Mease PJ, Heckaman M, Kary S, Kupper H. Application and modifications of minimal disease activity measures for patients with psoriatic arthritis treated with adalimumab: subanalyses of ADEPT. J Rheumatol. 2013;40(5):647-52.
209. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. Arthritis Rheumatol. 2019;71(7):1112-24.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[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

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.12.2020
Zeitsegment	1947 bis 30. November 2020
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp upadacitinib/	537
2	upadacitinib.mp.	549
3	(ABT494 or ABT-494 or ABT 494).mp.	109
4	rinvoq.mp.	14
5	1 or 2 or 3 or 4	561
6	exp Arthritis, Psoriatic/	24.239
7	(psoria* and arthrit*).mp.	35.266
8	6 or 7	35.266
9	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.894.819
10	5 and 8 and 9	17

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.12.2020
Zeitsegment	1946 bis 30. November 2020
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	upadacitinib.mp.	137
2	(ABT494 or ABT-494 or ABT 494).mp.	17
3	rinvoq.mp	6
4	1 or 2 or 3	141
5	exp Arthritis, Psoriatic/	6.278
6	(psoria* and arthrit*).mp.	14.351
7	5 or 6	14.351
8	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	934.475
9	4 and 7 and 8	4

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.12.2020	
Zeitsegment	1991 bis Oktober 2020	
Suchfilter	keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	upadacitinib.mp.	212
2	(ABT494 or ABT-494 or ABT 494).mp.	99
3	rinvoq.mp	0
4	1 or 2 or 3	241
5	exp Arthritis, Psoriatic/	441
6	(psoria* and arthrit*).mp.	2427
7	5 or 6	2427
8	4 and 7	6

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT.gov)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	01.12.2020
Suchstrategie	Upadacitinib OR ABT494 OR ABT 494 OR ABT-494 OR Rinvoq [Intervention]
Treffer	**46**

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.12.2020
Suchstrategie	Upadacitinib OR ABT494 OR “ABT 494” OR ABT-494 OR Rinvoq
Treffer	**34**

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	01.12.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Upadacitinib OR ABT494 OR ABT 494 OR ABT-494 OR Rinvoq
Treffer	**65**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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

Es wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine Volltexte gesichtet. Der Anhang entfällt daher.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01741493	A Study in Healthy Adults and Adult Subjects With Rheumatoid Arthritis to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics After Multiple Doses of ABT-494. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741493	A1 Patientenpopulation
(2)	NCT01960855	A Study Investigating the Efficacy and Safety of ABT-494 Given With Methotrexate in Subjects With Rheumatoid Arthritis Who Failed Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Biologic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960855	A1 Patientenpopulation
(3)	NCT02049138	An Open-label Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Rheumatoid Arthritis Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049138	A1 Patientenpopulation
(4)	NCT02066389	A Study Investigating the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) Given With Methotrexate (MTX) in Adults With Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to MTX Alone. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066389	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(5)	NCT02365649	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn‘s Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Immunomodulators or Anti-TNF Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365649	A1 Patientenpopulation
(6)	NCT02629159	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Adults With Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Methotrexate and Who Have an Inadequate Response to Methotrexate. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629159	A1 Patientenpopulation
(7)	NCT02675426	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response to csDMARDs Alone. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675426	A1 Patientenpopulation
(8)	NCT02706847	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) With an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706847	A1 Patientenpopulation
(9)	NCT02706873	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have Not Previously Taken Methotrexate. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706873	A1 Patientenpopulation
(10)	NCT02706951	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have an Inadequate Response to MTX (SELECT-MONOTHERAPY). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706951	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(11)	NCT02720523	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) and Have an Inadequate Response to csDMARDs. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02720523	A1 Patientenpopulation
(12)	NCT02782663	A Study to Evaluate the Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Administration of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn‘s Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782663	A1 Patientenpopulation
(13)	NCT02819635	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819635	A1 Patientenpopulation
(14)	NCT02925117	A Study to Evaluate ABT-494 (Upadacitinib) in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925117	A1 Patientenpopulation
(15)	NCT02955212	A Study With Upadacitinib (ABT-494) in Subjects From China and Selected Countries With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955212	A1 Patientenpopulation
(16)	NCT03006068	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Ulcerative Colitis (UC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006068	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(17)	NCT03086343	A Phase 3 Study to Compare Upadacitinib to Abatacept in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086343	A1 Patientenpopulation
(18)	NCT03104374	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104374	A3 Vergleichstherapie
(19)	NCT03178487	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (SELECT Axis 1). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178487	A1 Patientenpopulation
(20)	NCT03345823	A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn‘s Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345823	A1 Patientenpopulation
(21)	NCT03345836	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn‘s Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345836	A1 Patientenpopulation
(22)	NCT03345849	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn‘s Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345849	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(23)	NCT03568318	A Study to Evaluate Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568318	A1 Patientenpopulation
(24)	NCT03569293	Evaluation of Upadacitinib in Adolescent and Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569293	A1 Patientenpopulation
(25)	NCT03607422	A Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Measure Up 2). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03607422	A1 Patientenpopulation
(26)	NCT03646604	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Participants With Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646604	A1 Patientenpopulation
(27)	NCT03653026	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03653026	A1 Patientenpopulation
(28)	NCT03661138	A Study to Evaluate Safety of Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661138	A1 Patientenpopulation
(29)	NCT03682705	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABBV-105 Alone or in Combination With Upadacitinib (ABBV-599 Combination) in Participants With Active Rheumatoid Arthritis.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682705	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(30)	NCT03725007	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects With Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725007	A1 Patientenpopulation
(31)	NCT03725202	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725202	A1 Patientenpopulation
(32)	NCT03738397	A Study to Compare Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738397	A1 Patientenpopulation
(33)	NCT03823378	A Study in Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Completed a Preceding Study With ABBV-105 Given Alone or in Combination With Upadacitinib.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823378	A1 Patientenpopulation
(34)	NCT03978520	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Elsubrutinib and Upadacitinib Given Alone or in Combination in Participants With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978520	A1 Patientenpopulation
(35)	NCT04159597	Expanded Access to Upadacitinib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159597	A5 Studientyp
(36)	NCT04161898	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib in Subjects With Takayasu Arteritis (TAK). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161898	A1 Patientenpopulation
(37)	NCT04169373	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Participants With Axial Spondyloarthritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169373	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(38)	NCT04195698	Open-Label Extension Study of Upadacitinib in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195698	A1 Patientenpopulation
(39)	NCT04267536	An Observational Study to Evaluate Impact of CRP-Level on Real World Effectiveness of Upadacitinib as Monotherapy or in Combination With MTX in Adult Participants With Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267536	A1 Patientenpopulation
(40)	NCT04340115	Study To Assess Frequency Of Serious Infections In Clinical Practice In Japan For Adult Participants With Rheumatoid Arthritis Receiving Oral RINVOQ Tablets. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340115	A1 Patientenpopulation
(41)	NCT04430855	A Study of Oral Upadacitinib Tablet Compared to Placebo in Adult Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa to Assess Change in Disease Symptoms. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430855	A1 Patientenpopulation
(42)	NCT04451772	A Study of the Safety of Oral Elsubrutinib Capsules and Oral Upadacitinib Tablets Given Alone or in Combination (ABBV-599) for Adult Participants With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus to Assess Change in Disease State. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451772	A1 Patientenpopulation
(43)	NCT04497597	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess Treatment Patterns, Achievement of Treatment Targets and Maintenance of Response in Adult Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04497597	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(44)	NCT04541810	A Study of Oral Upadacitinib (RINVOQ) Tablets to Assess Adverse Events and Change in Disease Symptoms in Korean Adult Participants With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541810	A1 Patientenpopulation
(45)	NCT04574492	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess the Change in Disease Symptoms in Adult Canadian Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04574492	A1 Patientenpopulation
EU-CTR			
(46)	2013-002358-57	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to investigate the Safety and Efficacy of ABT-494 Given with Methotrexate (MTX) in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumato.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002358-57	A1 Patientenpopulation
(47)	2013-003530-33	Phase 2 Study, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study in Rheumatoid Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Phase 2 Randomized Controlled Trial (RCT) with ABT-494. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003530-33	A1 Patientenpopulation
(48)	2013-003984-72	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABT-494 with Background Methotrexate (MTX) in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis (RA) .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003984-72	A1 Patientenpopulation
(49)	2014-003240-12	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn‘s Disease.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003240-12	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(50)	2015-003332-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003332-13	A1 Patientenpopulation
(51)	2015-003333-95	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who are on a Stable Backg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003333-95	A1 Patientenpopulation
(52)	2015-003334-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) Once Daily Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in MTX-Naïve Subjects with Moderately to Severely Active Rheumato.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003334-27	A1 Patientenpopulation
(53)	2015-003335-35	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo on Stable Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) in Subjects with Moderately .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003335-35	A1 Patientenpopulation
(54)	2015-003376-75	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing ABT-494 Monotherapy to Methotrexate (MTX) in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to MTX. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003376-75	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(55)	2015-003759-23	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study to Observe the Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Administration of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Crohn‘s Di.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003759-23	A1 Patientenpopulation
(56)	2016-000641-31	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000641-31	A1 Patientenpopulation
(57)	2016-000642-62	M14-675, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Ulc.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000642-62	A1 Patientenpopulation
(58)	2016-000674-38	A Phase 3 Multicenter, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Ulcerative Colitis (UC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000674-38	A1 Patientenpopulation
(59)	2016-000933-37	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double Blind Study Comparing ABT-494 to Abatacept in Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response or Intoleran.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000933-37	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(60)	2016-002451-21	A Phase 2b Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Dose-Ranging Study to Evaluate ABT-494 in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002451-21	A1 Patientenpopulation
(61)	2016-004152-30	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004152-30	A3 Vergleichstherapie
(62)	2017-000431-14	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000431-14	A1 Patientenpopulation
(63)	2017-001225-41	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Crohn‘s Disease who Comp.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001225-41	A1 Patientenpopulation
(64)	2017-001226-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn‘s Disease Who H.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001226-18	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(65)	2017-001240-35	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn‘s Disease Who H.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001240-35	A1 Patientenpopulation
(66)	2017-003978-13	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis: Select-GCA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003978-13	A1 Patientenpopulation
(67)	2017-005125-20	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005125-20	A1 Patientenpopulation
(68)	2017-005126-37	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic De.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005126-37	A1 Patientenpopulation
(69)	2018-000666-10	A Phase 2 Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABBV-105 Given Alone or in Combination with Upadacitinib (ABBV-599 Combination) with a Background of Conventional Synthetic DMARDs in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000666-10	A1 Patientenpopulation
(70)	2018-000715-25	An Open-Label Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects with Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000715-25	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(71)	2018-001383-28	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001383-28	A1 Patientenpopulation
(72)	2018-002264-57	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002264-57	A1 Patientenpopulation
(73)	2018-002306-31	A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Parallel Group Long Term Extension Study in Rheumatoid Arthritis Subjects Who Have Completed a Preceding Phase 2 Randomized Controlled Trial with ABBV-105 Give.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002306-31	A1 Patientenpopulation
(74)	2018-004409-17	An Open-label Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects with Severe Atopic Dermatitis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004409-17	A1 Patientenpopulation
(75)	2019-000638-20	A Phase 2 Study to Investigate the Safety and Efficacy of Elsubrutinib and Upadacitinib Given Alone or in Combination (ABBV-599 Combination) in Subjects with Moderately to Severely Active Systemic .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000638-20	A1 Patientenpopulation
(76)	2019-001227-12	A Phase 3b, open label treatment extension study of upadacitinib for the treatment of adult subjects with moderate to severe atopic dermatitis who successfully completed treatment in the M16-046 study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001227-12	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(77)	2019-003229-12	A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Program to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Subjects with Axial Spondyloarthritis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003229-12	A1 Patientenpopulation
(78)	2020-001690-72	A Phase 2, Long-Term Extension (LTE) Study with Elsubrutinib and Upadacitinib Given Alone or in Combination (ABBV-599) in Subjects with Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus Wh.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001690-72	A1 Patientenpopulation
ICTRP			
(79)	DRKS00020780	Evaluation of bone mineral density and bone metabolism during treatment with januskinaseinhibitors baricitinib or tofacintib in patients with rheumatoid arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00020780	A1 Patientenpopulation
(80)	EUCTR2013-003984-72-LV	A Study Investigating the Efficacy and Safety of ABT-494 given with Methotrexate in Subjects with Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to MTX Alone. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003984-72-LV	A1 Patientenpopulation
(81)	EUCTR2014-003240-12-NO	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn‘s Disease who have Inadequately Responded to or are Intolerant to Anti-TNF Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003240-12-NO	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(82)	EUCTR2015-003332-13-SK	A Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Rheumatoid Arthritis on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who have an Inadequate Response to csDMARDs Alone (SELECT-NEXT). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003332-13-SK	A1 Patientenpopulation
(83)	EUCTR2015-003333-95-SK	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Rheumatoid Arthritis who are on a Stable Dose of Methotrexate and Who Have an Inadequate Response to Methotrexate (SELECT-COMPARE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003333-95-SK	A1 Patientenpopulation
(84)	EUCTR2015-003334-27-SK	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate Monotherapy in Subjects with Rheumatoid Arthritis (RA) Who have not Previously taken Methotrexate (SELECT-EARLY). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003334-27-SK	A1 Patientenpopulation
(85)	EUCTR2015-003376-75-ES	A Study Comparing ABT-494 Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Subjects with Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have an Inadequate Response to MTX (SELECT-MONOTHERAPY). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003376-75-ES	A1 Patientenpopulation
(86)	EUCTR2016-000641-31-SK	Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000641-31-SK	A1 Patientenpopulation
(87)	EUCTR2016-000642-62-LV	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000642-62-LV	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(88)	EUCTR2016-000674-38-SK	Long Term Safety and Efficacy of ABT-494 in Subjects with Ulcerative Colitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000674-38-SK	A1 Patientenpopulation
(89)	EUCTR2016-000933-37-HU	Study to Compare ABT-494 to Abatacept in Subjects with Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who have an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs (SELECT-CHOICE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000933-37-HU	A1 Patientenpopulation
(90)	EUCTR2016-004152-30-BE	A Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004152-30-BE	A3 Vergleichstherapie
(91)	EUCTR2016-004152-30-FR	A Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Psoriatic Arthritis Who Have an Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004152-30-FR	A3 Vergleichstherapie
(92)	EUCTR2017-001225-41-AT	A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Crohn‘s Disease who Completed the Studies M14-431 or M14-433. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001225-41-AT	A1 Patientenpopulation
(93)	EUCTR2017-005126-37-CZ	Evaluation of Upadacitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema) – AD Up. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005126-37-CZ	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(94)	EUCTR2018-002264-57-DE	This is a Phase 3, randomized, multi-center study that will evaluate upadacitinib versus dupilumab in adults (18 – 75 years of age) with moderate to severe AD who are candidates for systemic therapy. The study is comprised of a 35-day Screening Period, a 24-week blinded treatment period, and a 12-week Follow-up period. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002264-57-DE	A1 Patientenpopulation
(95)	EUCTR2019-001227-12-HU	This is a study for adults (18-75 years) who have successfully completed treatment either with Dupilumab or with Upadacitinib in the M16-046 study. At the end of M16-046, they have the option to receive Upadacitinib with a duration of 52 weeks beyond the timeframe of Study M16-046. There will be a 30 day follow-up visit after the treatment period is completed. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001227-12-HU	A1 Patientenpopulation
(96)	EUCTR2019-003229-12-SK	Evaluation of upadacitinib in adult subjects with axial spondyloarthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003229-12-SK	A1 Patientenpopulation
(97)	JPRN-JapicCTI-184075	AD Up. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184075	A1 Patientenpopulation
(98)	JPRN-JapicCTI-184120	Rising Up. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184120	A1 Patientenpopulation
(99)	JPRN-JapicCTI-184131	A Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Ulcerative Colitis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184131	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(100)	NCT01741493	A Study in Healthy Adults and Adult Subjects With Rheumatoid Arthritis to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics After Multiple Doses of ABT-494. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01741493	A1 Patientenpopulation
(101)	NCT01960855	A Study Investigating the Efficacy and Safety of ABT-494 Given With Methotrexate in Subjects With Rheumatoid Arthritis Who Failed Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Biologic Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01960855	A1 Patientenpopulation
(102)	NCT02049138	An Open-label Extension Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Rheumatoid Arthritis Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02049138	A1 Patientenpopulation
(103)	NCT02066389	A Study Investigating the Efficacy and Safety of ABT-494 Given With Methotrexate (MTX) in Subjects With Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to MTX Alone. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02066389	A1 Patientenpopulation
(104)	NCT02365649	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn‘s Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Immunomodulators or Anti-TNF Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02365649	A1 Patientenpopulation
(105)	NCT02629159	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Adults With Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Methotrexate and Who Have an Inadequate Response to Methotrexate. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02629159	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(106)	NCT02706847	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) With an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02706847	A1 Patientenpopulation
(107)	NCT02706951	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have an Inadequate Response to MTX (SELECT-MONOTHERAPY). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02706951	A1 Patientenpopulation
(108)	NCT02720523	A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Are on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs) and Have an Inadequate Response to csDMARDs. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02720523	A1 Patientenpopulation
(109)	NCT02782663	A Study to Evaluate the Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Administration of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn‘s Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02782663	A1 Patientenpopulation
(110)	NCT02819635	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) for Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819635	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(111)	NCT02925117	A Study to Evaluate ABT-494 (Upadacitinib) in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02925117	A1 Patientenpopulation
(112)	NCT02955212	A Study With Upadacitinib (ABT-494) in Subjects From China and Selected Countries With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955212	A1 Patientenpopulation
(113)	NCT03006068	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Ulcerative Colitis (UC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006068	A1 Patientenpopulation
(114)	NCT03086343	A Phase 3 Study to Compare Upadacitinib to Abatacept in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086343	A1 Patientenpopulation
(115)	NCT03104374	A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104374	A3 Vergleichstherapie
(116)	NCT03178487	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (SELECT Axis 1). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03178487	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(117)	NCT03345823	A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn‘s Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345823	A1 Patientenpopulation
(118)	NCT03345836	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn‘s Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345836	A1 Patientenpopulation
(119)	NCT03345849	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn‘s Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345849	A1 Patientenpopulation
(120)	NCT03568318	A Study to Evaluate Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568318	A1 Patientenpopulation
(121)	NCT03569293	Evaluation of Upadacitinib in Adolescent and Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03569293	A1 Patientenpopulation
(122)	NCT03607422	A Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Measure Up 2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03607422	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(123)	NCT03646604	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Participants With Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03646604	A1 Patientenpopulation
(124)	NCT03653026	A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03653026	A1 Patientenpopulation
(125)	NCT03661138	A Study to Evaluate Safety of Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661138	A1 Patientenpopulation
(126)	NCT03682705	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ABBV-105 Alone or in Combination With Upadacitinib (ABBV-599 Combination) in Participants With Active Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682705	A1 Patientenpopulation
(127)	NCT03725007	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Upadacitinib in Pediatric Subjects With Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03725007	A1 Patientenpopulation
(128)	NCT03725202	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03725202	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(129)	NCT03738397	A Study to Compare Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03738397	A1 Patientenpopulation
(130)	NCT03823378	A Study in Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Completed a Preceding Study With ABBV-105 Given Alone or in Combination With Upadacitinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03823378	A1 Patientenpopulation
(131)	NCT03978520	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Elsubrutinib and Upadacitinib Given Alone or in Combination in Participants With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03978520	A1 Patientenpopulation
(132)	NCT04159597	Expanded Access to Upadacitinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04159597	A1 Patientenpopulation
(133)	NCT04161898	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib in Subjects With Takayasu Arteritis (TAK). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04161898	A1 Patientenpopulation
(134)	NCT04169373	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Upadacitinib in Adult Participants With Axial Spondyloarthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169373	A1 Patientenpopulation
(135)	NCT04195698	Open-Label Extension Study of Upadacitinib in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04195698	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(136)	NCT04267536	An Observational Study to Evaluate Impact of CRP-Level on Real World Effectiveness of Upadacitinib as Monotherapy or in Combination With MTX in Adult Participants With Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267536	A1 Patientenpopulation
(137)	NCT04340115	Study To Assess Frequency Of Serious Infections In Clinical Practice In Japan For Adult Participants With Rheumatoid Arthritis Receiving Oral RINVOQ Tablets. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04340115	A1 Patientenpopulation
(138)	NCT04430855	A Study of Oral Upadacitinib Tablet Compared to Placebo in Adult Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa to Assess Change in Disease Symptoms. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430855	A1 Patientenpopulation
(139)	NCT04451772	A Study of the Safety of Oral Elsubrutinib Capsules and Oral Upadacitinib Tablets Given Alone or in Combination (ABBV-599) for Adult Participants With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus to Assess Change in Disease State. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04451772	A1 Patientenpopulation
(140)	NCT04497597	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess Treatment Patterns, Achievement of Treatment Targets and Maintenance of Response in Adult Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04497597	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(141)	NCT04541810	A Study of Oral Upadacitinib (RINVOQ) Tablets to Assess Adverse Events and Change in Disease Symptoms in Korean Adult Participants With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04541810	A1 Patientenpopulation
(142)	NCT04574492	A Study of Oral Upadacitinib Tablets to Assess the Change in Disease Symptoms in Adult Canadian Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.12.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04574492	A1 Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-154 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 4-154 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SELECT-PsA 1 (M15-572)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Periode I: Primäres Ziel: Vergleich der Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg einmal täglich und Upadacitinib 30 mg einmal täglich mit Placebo und mit Adalimumab zur Behandlung von Anzeichen und Symptomen von PsA bei Patienten mit moderater bis schwerer PsA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf ein oder mehrere nicht-biologische DMARDs. Sekundäre Ziele: • Vergleich der Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg einmal täglich und 30 mg einmal täglich mit Placebo zur Vorbeugung struktureller Progression bei Patienten mit moderater bis schwerer aktiver PsA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf ein oder mehrere nicht-biologische DMARDs • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von Upadacitinib 15 mg einmal täglich und 30 mg einmal täglich mit Placebo und mit Adalimumab bei Patienten mit moderater bis schwerer aktiver PsA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf ein oder mehrere nicht-biologische DMARDs Periode II: Beurteilung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg einmal täglich und 30 mg einmal täglich bei PsA-Patienten, die Periode 1 abgeschlossen haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv- und placebokontrollierte Phase-III-Studie mit zusätzlicher Langzeitevaluierungsperiode. Das Zuteilungsverhältnis entspricht 2:2:2:1:1, wobei Patienten in eine von fünf Behandlungsgruppen eingeteilt wurden: • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Adalimumab 40 mg • Placebo, nach 24 Wochen Upadacitinib 15 mg • Placebo, nach 24 Wochen Upadacitinib 30 mg
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab sechs globale Amendments zur ersten Protokollversion vom 10. Februar 2017.

		Wesentliche Änderungen aus Amendment 1 (03. März 2017): • Konkretisierung der Einschlusskriterien hinsichtlich der Definition eines unzureichenden Ansprechens bei MTX in Japan • Konkretisierung der Ausschlusskriterien in Bezug auf Doppelnennungen Wesentliche Änderungen aus Amendment 2 (30. Juni 2017): • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans hinsichtlich der Teilnahme der Probanden in der Screeningphase, der Non-Responder-Kriterien in Bezug auf die Rescue-Therapie und den Studienabbruch, der Stratifizierung chinesischer Patienten, der Hinzunahme oder Modifikation nicht-biologischer DMARDs und oraler Kortikosteroide, dem Röntgen von Händen und Füßen, einem Studienausschluss bei einem erneut getesteten Laborwert, Verfahren die für ein erneutes Screening nicht wiederholt werden müssen, einer Kontrolle nach Absetzen des Studienmedikaments, der Absprache für einen Folgebesuch und Telefonate • Konkretisierung der Einschlusskriterien hinsichtlich eines unzureichenden MTX-Ansprechens bei chinesischen oder taiwanesischen Patienten • Konkretisierung der Ausschlusskriterien in Bezug auf HBV-Testanforderungen, klinisch relevanter oder signifikanter EKG-Anomalien, Empfänger von Organtransplantationen, den Zeitrahmen für begleitende Psoriasis-Behandlungen, oraler oder parenteraler traditioneller chinesischer Medizin, entzündliche Gelenkserkrankungen • Konkretisierung zugelassener PsA/Psoriasis-Hintergrundtherapien hinsichtlich der Hinzunahme oder Modifikation nicht-biologischer DMARDs und oraler Kortikosteroide • Konkretisierung unzulässiger Therapien in Bezug auf biologische Therapien, traditionelle chinesische Medizin, Lebendimpfstoffe • Konkretisierung sekundärer (Haupt-)Endpunkte • Konkretisierung des Monitorings von UE und UESI • Konkretisierung der Fallzahl in Bezug auf Power und Ansprechraten Wesentliche Änderungen aus Amendment 3 (22. März 2018): • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans hinsichtlich dem Nichtersetzen von ausgestiegenen Patienten, der Einstellung jährlicher TB-Tests nach Absetzung des Studienmedikaments, Optionen für eine Rescue-Therapie • Konkretisierung der Einschlusskriterien in Bezug auf Cyclosporin, einer in manchen Ländern vorgeschriebenen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hintergrundmedikation, eines negativen Serum-Schwangerschaftstests, männlicher Verhütung • Konkretisierung der Ausschlusskriterien in Bezug auf andere klinische Studien, beta-D-Glukan-Werte, früherer immunsuppressiver Therapien, der Abkürzung NMSC, erlaubter Medikamente, der Aufnahme von Fumaraten, Lasertherapie, topischer Psoriasis-Behandlungen, Shampoos, die keine Kortikosteroide enthalten, Weichmacher, die Harnstoffe oder Salizylsäure enthalten, topische Anti-Juckreiz-Behandlungen, opioider Analgetika, Schwangerschaft, der Nutzung von Upadacitinib bei männlichen Partnern • Konkretisierung zugelassener Hintergrundtherapien hinsichtlich der Stabilität von DMARDs und NSAIDs, zugelassener Shampoos, Emollientien • Konkretisierung unzulässiger Therapien hinsichtlich der Inhalation von Marihuana, epiduraler kortikosteroider Injektionen • Konkretisierung patientenindividueller Studienabbrüche hinsichtlich Non-Compliance, jährlicher TB-Tests nach Absetzen des Studienmedikaments • Konkretisierung der UESI in Bezug auf Malignome, Rhabdomyolyse/Myopathie, thrombotischer Ereignisse, Herzrhytmusstörungen • Konkretisierung der Einstufung von UE in Bezug auf Bewertungskriterien • Konkrestisierung des primären Endpunktes hinsichtlich der Subgruppe Gewicht • Konkretisierung der sekundären Endpunkte hinsichtlich paarweiser Vergleiche mittels MMRM • Konkretisierung der Imputationsmethoden <u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 4 (11. Oktober 2019):</u> • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans in Bezug auf administrative Veränderungen aus Amendment 3 • Konkretisierung der Einschlusskriterien hinsichtlich der Länderbezeichnung • Konkretisierung der Ausschlusskriterien hinsichtlich nicht zugelassener Paralellstudien, der Korrektur von Rechtschreibfehlern • Konkretisierung zugelassener Hintergrundtherapien hinsichtlich jeglicher Psoriasis-Behandlungen nach Woche 16 • Konkretisierung nicht zugelassener Therapien hinsichtlich Rifampicin • Konkretisierung der sekundären Endpunkte in Bezug auf FACIT-F als multiplem adjustierten Endpunkt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Konkretisierung zusätzlicher explorativer Variablen in Bezug auf Unterschiede zu den sekundären Endpunkten, PsARC als binärer Endpunkt, dem HRU, dem MDA-Ansprechen • Konkretisierung patientenindividueller Studienabbrüche in Bezug auf einen Abbruch der Einnahme des Medikaments als auch der Studie • Konkretisierung der UE hinsichtlich der Einordnung nach CTCAE-Kriterien <u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 5 (11. Dezember 2019):</u> • Konkretisierung nicht zugelassener Hintergrundtherapien in Bezug auf Patientensicherheit • Konkretisierung sekundärer Endpunkte in Bezug auf die Operationalisierung von Enthesitis und Daktylitis • Konkretisierung patientenindividueller Studienabbrüche hinsichtlich Sicherheitshinweise für JAK Inhibitoren <u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 6 (15. Mai 2020):</u> • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans hinsichtlich der Sammlung von Daten zur langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit • Verlängerung der Periode 2 auf 260 Wochen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings • Klinische Diagnose einer PsA mit mindestens 6 Monate andauernden Symptomen vor dem Screening und der Erfüllung der CASPAR-Kriterien • Aktive Erkrankung zu Baseline, definiert als ≥ 3 schmerzhafte und ≥ 3 geschwollene Gelenke • Vorliegen bei Screening (jeweils): o ≥ 1 Erosion auf Röntgenbildern determiniert durch zentrale Bildüberprüfung o hsCRP > ULN • Diagnose einer aktiven Plaque-Psoriasis oder eine dokumentierte Vorerkrankung von Plaque-Psoriasis • Unzureichendes Ansprechen (mangelnde Wirksamkeit nach einer Behandlung von mindestens 12 Wochen) auf eine vorherige oder aktuelle Behandlung mit mindestens 1 nicht-biologischen DMARD bei maximal tolerierter Dosis oder bis zur unter dem nächsten Punkt definierten Dosis • Bei aktueller nicht-biologischer DMARD-Behandlung müssen ≤ 2 nicht-biologische DMARDs (ausgenommen der Kombination von MTX und Leflunomid) der folgenden Dosierung verwendet werden: MTX

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(≤ 25 mg/Woche), SSZ (≤ 3000 mg/Tag), LEF (≤ 20 mg/Tag), Apremilast (≤ 60 mg/Tag), HCQ (≤ 40 mg/Tag), Bucillamin (≤ 300 mg/Tag), Iguratimod (≤ 50 mg/Tag) für ≥ 12 Wochen und einer stabilen Dosierung für ≥ 4 Wochen vor der Baselineuntersuchung. Andere DMARDs während der Studie sind ausgeschlossen. Patienten, die eine DMARD-Behandlung vor der Baselineuntersuchung unterbrechen müssen, um die Einschlusskriterien der Studie zu erfüllen, müssen folgende Punkte oder mindestens fünf Halbwertszeiten eines Medikaments einhalten: o ≥ 8 Wochen bei LEF, wenn kein Eliminierungsprozess durchgeführt wurde, oder an einem Eliminierungsprozess teilnehmen o ≥ 4 Wochen für alle anderen Medikamente • Stabile Dosierung von NSAIDs, Acetaminophen/Paracetamol, schwache Opiate, orale Kortikosteroide oder inhalatorische Kortikosteroide für stabile Erkrankungen sind erlaubt, aber müssen in stabiler Dosierung für ≥ 1 Woche vor der Baselineuntersuchung eingenommen werden • Absetzten aller Opiate (bis auf Tramadol oder eine Kombination aus Acetaminophen und Codeine oder Hydrocone) für ≥ 1 Woche und oraler traditioneller Chinesischer Medizin für ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienbehandlung • Nur wenn dies durch lokale Auflagen vorgeschrieben ist, ist eine Behandlung mit mindestens einem der folgenden Begleitmedikamente erforderlich: nicht-biologische DMARDs, NSAIDs, Acetaminophen, schwachen Opiaten oder oralen Kortikosteroiden zu einer in den Einschlusskriterien beschriebenen Dosierung • Gebärfähige Frauen dürfen zum Screeningzeitpunkt keinen positiven Schwangerschaftsbefund (Serum) vorweisen und ein Schwangerschaftstest (Urin, ggf. auch Serum nach lokalen Auflagen) muss vor Behandlungsbeginn negativ ausfallen • Für weibliche Patienten muss folgendes zutreffen: postmenopausal, dauerhaft klinisch unfruchtbar oder mindestens eine im Protokoll anerkannte Verhütungsmethode benutzen (beginnend ab Baselineuntersuchung bis 150 Tage nach der letzten subkutanen Behandlung beziehungsweise 30 Tage nach der letzten oralen Behandlung) • Patienten müssen vor Studienbeginn eine freiwillige, von einer unabhängigen Ethikkommission/institutionellen Prüfungskommission bewilligte Einverständniserklärung unterschreiben und datieren. Bei Patienten aus Japan

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		< 20 Jahre muss zusätzlich ein gesetzlicher Vertreter eine Einverständniserklärung unterschreiben <u>Ausschlusskriterien:</u> • Vorherige Behandlung mit biologischen Immunmodulationsmitteln • Vorherige Verwendung von JAK-Inhibitoren (einschließlich aber nicht ausschließlich Ruxolitinib, Tofacitinib, Filgotinib) • Patient ist zu Behandlungsbeginn in einer weiteren klinischen Studie eingeschrieben oder wurde innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten vor Behandlungsbeginn mit einem Prüfpräparat behandelt • Zu Baseline aktuelle Behandlung mit > 2 DMARDs oder die Verwendung anderer DMARDs außer MTX, SSZ, LEF, Apremilast, HCQ, Bucillamin, Iguratimod oder eine Kombination von MTX mit LEF • Aktuelle oder vorherige Infektionen einschließlich: o Wiederkehrende oder verbreitete Gürtelrose o Verbreitete Herpes-simplex-Viren o Bekannte invasive Infektionen (z B. Listeriose, Histoplasmose) o HIV-Erkrankung oder Immunschwächesyndrom o Patient hat TB oder fällt unter die TB-Ausschlusskriterien o Japanische Patienten exklusiv: positives Ergebnis von Beta-D-Glucan oder zwei konsekutiv unbestimmte Ergebnisse für Beta-D-Glucan o Aktive, mit parenteralen/oralen Antiinfektiva behandlungsbedürftige Infektion innerhalb 30 Tagen/14 Tagen vor Baselineuntersuchung o Chronisch wiederkehrende Infektion und oder virale Infektion, die nach Ermessen des Prüfarztes den Patienten nicht zur Studienteilnahme befähigt o Gemäß Protokoll aktive HBV- oder HCV-Erkrankung • Grundlegende medizinische Krankheiten oder Probleme, einschließlich aber nicht ausschließlich: o Folgende kardiovaskuläre Erkrankungen: ▪ Moderate bis schwere kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse III oder IV) ▪ Schlaganfall, Herzinfarkt oder Koronarstent innerhalb der letzten 6 Wochen ▪ Unkontrollierte Hypertonie (> 160/100 mmHg) o Patient ist Empfänger einer Organtransplantation, die eine fortwährende Immunosuppression erfordert o Vorherige gastrointestinale Perforation (ausgenommen Appendizitis oder Stichverletzung),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Divertikulitis, oder nach Einschätzung des Prüfarztes signifikant erhöhtes Risiko für GI Perforation o Gesundheitszustände, die die Medikamentenaufnahme beeinflussen könnten o Vorheriges Malignom ausgenommen erfolgreich behandelter NMSC oder lokalisiertes Karzinom in situ des Gebärmutterhalses o Bisherige demyelinisierende Krankheiten wie Multiple Sklerose oder neurologische Symptome, die auf eine demyelinisierende Erkrankung hindeuten (einschließlich Myelitis) o Vorherige klinisch bedeutsame Erkrankungen oder andere Gründe, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an dieser Studie beeinträchtigen, den Patienten an der Einnahme von Prüfmedikamenten hindern oder den Patienten durch die Teilnahme einem Risiko aussetzen würden. Der Patient ist dauerhaft an einen Rollstuhl gebunden, bettlägerig oder in schlechter körperlicher Verfassung, die eine Selbstversorgung verhindert • Anwendung oder Einnahme der folgenden Begleitbehandlungen: o Orale Retinoide innerhalb von 4 Wochen nach Baselineuntersuchung o Fumarate innerhalb 1 Woche nach der Baselineuntersuchung o Psoralen und Ultraviolet A innerhalb 4 Wochen nach der Baselineuntersuchung o UVA- oder UVB- oder Lasertherapie innerhalb 2 Wochen nach der Baselineuntersuchung o Alle topischen Psoriasis-Behandlungen, einschließlich medikamentöser Shampoos, innerhalb von 2 Wochen nach der Baselineuntersuchung ausgenommen sind folgende Ausnahmen: ▪ Milde (ohne Beta oder Alpha-Hydroxysäuren, Urea oder Salicylsäuren) Weichmacher ▪ Schwache (Klasse VI oder VII) topische Kortikosteroide an Handflächen, Sohlen, Gesicht, Unterbrustfalte oder Leistengegend ▪ Topische Anti-Juckreiz-Behandlung ohne erwartete Wirkung auf psoriatische Hautläsionen • Systematische Verwendung von starken, bekannten CYP3A-Inhibitoren oder starken CYP3A-Induktoren während der Studienbehandlung • Erhalt eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 4 Wochen (8 Wochen in Japan) vor der Baselineuntersuchung oder erwarteter Bedarf an Lebendimpfung während der Studienteilnahme, einschließlich mindestens 4 Wochen (8 Wochen in Japan) nach der letzten oralen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beziehungsweise mindestens 70 Tage nach der letzten subkutanen Einnahme des Prüfpräparats • Patient hat orale oder parenterale traditionelle chinesische Medizin innerhalb 4 Wochen vor Baseline oder Opiod-Analgetika (ausgenommen Tramadol oder eine Kombination Acetaminophen und Codein oder Hydrocodon) innerhalb 1 Woche vor Baseline erhalten oder Marihuana innerhalb 2 Wochen vor Baseline inhaliert • Vorherige allergische Reaktion oder signifikante Sensibilität gegenüber Bestandteilen des Prüfpräparats (einschließlich Adalimumab oder Trägerstoffe) • Vorherige Fibromyalgie, jegliche Arthritis mit Beginn vor dem Alter von 17 Jahren oder gegenwärtige Diagnose einer entzündlichen Gelenkerkrankung außer PsA (einschließlich aber nicht ausschließlich Rheumatoide Arthritis, Gicht, überlappende Bindegewebe-erkrankungen, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis, systemischer Lupus erythematodes). Frühere reaktive Arthritis oder axiale Spondyloarthritis einschließlich ankylosierender Spondylitis und nicht radiografischen axialen Spondyloarthritis ist zulässig, falls Änderungen in der Diagnose oder zusätzliche Diagnosen von PsA dokumentiert werden. Eine frühere Fibromyalgie ist zulässig, wenn die Änderung der PsA-Diagnose dokumentiert wird oder wenn dokumentiert wird, dass die Fibromyalgie-Diagnose falsch gestellt wurde • Vorheriger, nach Ermessen des Prüfarztes signifikanter, Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate vor der Baselineuntersuchung • Weibliche Patienten, die schwanger sind, stillen oder erwägen während der Studie, innerhalb von 150 Tagen nach der letzten subkutanen Behandlung oder innerhalb 30 Tagen nach der letzten oralen Behandlung, schwanger zu werden • Folgende Laborwerte innerhalb der Screeningperiode: o AST > 2 x ULN o ALT > 2 x ULN o GFR < 40 ml/min/1,73m^2 (nach simplifizierter 4-Variablen MDRD-Formel) o WBC < 2.500/µl o ANC < 1.500/µl o Thrombozytenzahl < 100.000/µl o Absolute Lymphozytenzahl <800/µl o Hämoglobin 10g/dl • Aktive Hauterkrankung außer Psoriasis, die eine Bewertung von Psoriasis beeinflussen würde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patient mit extraartikulären Manifestationen von PsA, die nicht mindestens 30 Tage vor Studienbeginn stabil sind • Patienten, die eine Gelenkoperation an den im Rahmen dieser Studie zu untersuchenden Gelenken hatten oder mit intraartikulären, intramuskulären, intravenösen, Trigger oder Tender Punkt, intrabursal oder intra-Sehnenscheiden Kortikosteroiden 8 Wochen vor der Baselineuntersuchung behandelt wurden • Patient ist nach Einschätzung des Prüfarztes aus jeglichen Gründen für eine Behandlung mit Upadacitinib oder Adalimumab ungeeignet oder hat eine Kontraindikation, gemäß dem lokalen Label, gegenüber Adalimumab
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 281 Studienzentren in 44 Ländern (Argentinien, Australien, Belarus, Belgien, Bosnien und Herzegowina, Brasilien, Bulgarien, Kanada, Chile, China, Kolumbien, Kroatien, Tschechische Republik, Estland, Deutschland, Griechenland, Hongkong [China], Ungarn, Irland, Israel, Italien, Japan, Südkorea, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Polen, Portugal, Russische Föderation, Serbien, Singapur, Slowakei, Slowenien, Südafrika, Spanien, Schweiz, Taiwan, Türkei, Vereinigtes Königreich, Ukraine, Vereinigte Staaten und ihr Territorium Puerto Rico)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie besteht aus zwei aufeinanderfolgenden Perioden. Periode I beginnt mit einer 35 Tage dauernden Screeningphase. Anschließend werden die Patienten randomisiert und für 56 Wochen wie folgt behandelt: • Arm 1: Upadacitinib 15 mg, einmal täglich, orale Einnahme • Arm 2: Upadacitinib 30 mg, einmal täglich, orale Einnahme • Arm 3: Adalimumab 40 mg, jede zweite Woche, subkutane Injektion • Arm 4: Placebo innerhalb der ersten 24 Wochen, anschließend 32 Wochen Upadacitinib 15 mg, einmal täglich, orale Einnahme • Arm 5: Placebo innerhalb der ersten 24 Wochen, anschließend 32 Wochen Upadacitinib 30 mg, einmal täglich, orale Einnahme Die Studienteilnehmer bekamen eine orale tägliche Studienmedikation (Upadacitinib 15 mg oder Upadacitinib 30 mg oder Placebo) oder eine zweiwöchentliche subkutane Injektion (entweder Adalimumab oder Placebo).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Eine bereits laufende Hintergrundtherapie mit einem nicht-biologischen DMARD wird fortgeführt. Unmittelbar anschließend an Periode I folgt Periode II mit einem, bis zu 3 Jahre andauernden, open-label-Langzeitmonitoring der 5 Studienarme.
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	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit Ansprechen nach ACR20 zu Woche 12 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Veränderung des HAQ-DI zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline (auch Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber Adalimumab) • sIGA für Psoriasis von 0 oder 1 und mindestens eine 2 Punkte-Verbesserung zu Woche 16 gegenüber Baseline (für Patienten mit sIGA ≥ 2) • Ansprechen nach PASI75 zu Woche 16 (für Patienten mit ≥ 3 % BSA Psoriasis zu Baseline) • Veränderung SHS zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Anteil an Patienten die MDA zu Woche 24 erreichen • Anteil an Patienten mit LEI = 0 zu Woche 24 (für Patienten mit LEI > 0 zu Baseline) • ACR20-Ansprechen zu Woche 12 (Nichtunterlegenheit von Upadacitinib gegenüber Adalimumab, Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber Adalimumab) • Veränderung des SF-36 PCS zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des FACIT-F zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline • Anteil an Patienten mit LDI = 0 zu Woche 24 (für Patienten mit LDI > 0 zu Baseline) • Veränderung des Pain NRS zu Woche 12 gegenüber Baseline (Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber Adalimumab) • Veränderung des SAPS zu Woche 16 gegenüber Baseline • Ansprechen nach ACR50/70 zu Woche 12 • Ansprechen nach ACR20 zu Woche 2 <u>Sicherheitsendpunkte</u>: • Jegliche UE • Schwerwiegende UE • Schwere UE • UE, die mit dem Prüfmedikament in Verbindung stehen könnten • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE, die zum Tod führen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Jegliche Todesfälle • UE von speziellem Interesse (UESI) • UE nach SOC und PT
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 2 (30. Juni 2017): • Konkretisierung hinsichtlich der Bestimmung der primären und sekundären Ziele
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde geplant, um für den primären Endpunkt der Studie (Ansprechen nach ACR20 zu Woche 12) einen Unterschied von 20 % nach ACR20 mit einer Power von 90 % festzustellen. Dabei wird angenommen, dass das Ansprechen nach ACR20 für Placebo bei 30 % liegt. Die berechnete Power genügt zudem, um für die meisten sekundären EP eine Power von 90 % zu haben. Unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,025 und einer angenommenen Dropout-Rate von 10 % wird bei einem Randomisierungsverhältnis von 2:2:2:1:1 eine Fallzahl von 1.640 Patienten benötigt. Die geschätzte Fallzahl liefert eine 90 % Power, um eine standardisierte Effektstärke von 0,26 in der Veränderung von SHS für jeden Upadacitinib-Arm gegenüber den kombinierten Placebo-Armen zu Woche 24, im Vergleich zur Baseline festzustellen. Darüber hinaus liefert die geschätzte Fallzahl eine 85 % Power, um Nichtunterlegenheit für jeden Upadacitinib-Arm gegenüber dem Adalimumab-Arm für Ansprechen nach ACR20 zu Woche 12 festzustellen. Dabei wird das Ansprechen nach ACR20 für Adalimumab und Upadacitinib auf 50 % und für Placebo auf 30 % geschätzt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse ist geplant für den Zeitpunkt, wenn mindestens 600 Patienten eine Studienbehandlung von 12 Wochen abgeschlossen oder vorzeitig die Studie abgebrochen haben. Für die Interimanalyse wird ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}0001$ festgesetzt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:2:2:1:1 auf die fünf Studienarme. Die Randomisierung wurde nach folgenden Faktoren stratifiziert: • Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA; < 3 % BSA) • Aktueller Gebrauch von mindestens 1 DMARD (ja; nein) • Gegenwärtige Daktylitis • Gegenwärtige Enthesitis Für Patienten aus China oder Japan wird die Randomisierung ausschließlich nach dem Ausmaß der Psoriasis stratifiziert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Die Zuteilung zur Studienmedikation wurde durch ein IRT durchgeführt (unabhängig und zentral).
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?	Jedem Teilnehmer wurde durch das IRT eine Randomisierungsnummer zugeteilt, die die Zuweisung der Behandlungsgruppe entsprechend dem Randomisierungsplan, der von der Statistikabteilung des Sponsors generiert wurde, kodiert.
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, bis Woche 56 b) Ja, bis Woche 56 c) Ja, bis Woche 24 Nachdem der letzte Patient 24 Wochen der Studienbehandlung absolviert hat, erfolgt eine entblindete Analyse. Für die Patienten als auch die Behandler blieb die Verblindung bis Woche 56 aufrecht. Eine entblindete Interimanalyse wird, nachdem mindestens 600 Patienten die Woche 12 absolviert oder vorzeitig abgebrochen haben, von einem externen, unabhängigen DMC durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten und Injektionsflüssigkeiten.
12	Statistische Methoden	Siehe unten.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für alle Wirksamkeitsanalysen und alle Baselineanalysen wird das FAS verwendet. Der primäre Endpunkt, Ansprechen nach ACR20, wird über die Differenz in dem Anteil der Patienten, die ACR20 zu Woche 12 erreicht und die Studie nicht abgebrochen haben, zwischen den Upadacitinib 15 mg-/Upadacitinib 30 mg-Armen und den Placebo-Armen ermittelt. Der primäre Endpunkt wird mittels Punktschätzer und 95 %-KI dargestellt. Ein Vergleich des primären Endpunktes zwischen den relevanten Studienarmen erfolgte mittels CMH-Tests, die für den Faktor „aktuelle DMARD-Behandlung“ adjustiert wurden. Fehlende Werte werden durch NRI ersetzt. Für den primären Endpunkt werden in zusätzlichen Sensitivitätsanalysen, die AO und die Per Protokoll Population verwendet. Die wesentlichen sekundären Endpunkte werden zu Woche 12, Woche 16 und Woche 24 ähnlich zur Analyse des primären Endpunktes verglichen. Dabei werden kategoriale

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkte anhand von Häufigkeiten und Prozentwerten zusammengefasst und mittels Punktschätzer und 95 %-KI dargestellt. Unterschiede für die kategorialen, sekundären Endpunkte werden mit einem CMH-Test, stratifiziert nach DMARD-Behandlung, dargestellt. Kontinuierliche Endpunkte wurden mittels MMRM, stratifiziert nach DMARD-Behandlung, für die Beurteilung von Behandlungseffekten verglichen. Für die Veränderung der einzelnen ACR-Komponenten zu Baseline, wurden zusätzliche ANCOVA-Modelle mit der AO-Population und stratifiziert nach DMARD-Behandlung berechnet. Fehlende Werte werden mit folgenden Methoden imputiert: • NRI • MMRM • Lineare Extrapolation für radiografische Daten • AO-Population
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Der primäre Endpunkt wird für folgende Subgruppen analysiert: • Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre – < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • BMI (< 25 kg/m^2, ≥ 25 kg/m^2) • Abstammung (weiß, nicht weiß) • Geografische Region (Nordamerika, Westeuropa, Ozeanien, Osteuropa, Asien, andere) • Erkrankungsdauer seit PsA-Diagnose (≤ 5 Jahre, > 5 Jahre – ≤ 10 Jahre, > 10 Jahre) • Baseline hsCRP (≤ ULN, > ULN) • Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs (≤ 1, > 1) • Aktuelle nicht-biologische DMARD-Behandlung (ja, nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart 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	a) Placebo: N = 423; Adalimumab: N = 429; Upadacitinib 15 mg: N = 430; Upadacitinib 30 mg: N = 423 b) Placebo: N = 423; Adalimumab: N =;429 Upadacitinib 15 mg: N = 429; Upadacitinib 30 mg: N = 423 c) Placebo: N = 423; Adalimumab: N = 429; Upadacitinib 15 mg: N = 429 ; Upadacitinib 30 mg: N = 423
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	Siehe Flow Chart

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 27. April 2017 Letzter Patient letzte Visite (Woche 24): 13. Dezember 2019 Datenschnitte: Woche 24: 13. Dezember 2019 Woche 56: 24. Juli 2020 Periode 2: noch nicht abgeschlossen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.

a: nach CONSORT 2010.

ACR: American College of Rheumatology; ALT: Alanintransaminase; ANC: absolute neutrophil count; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AO: tatsächlich beobachtete Werte; AST: Aspartattransaminase; BMI: body mass index; BSA: body surface area; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: consolidated standards of reporting trials; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; CYP3A: Cytochrome P450 3A; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMC: Data Monitoring Committee; EKG: Elektrokardiogramm; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; FAS: Full Analysis Set; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; HBV: Hepatitis B Virus; HCQ: Hydroxychloroquin; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HRU: health resource utilization; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; IRT: Interactive Response Technology; JAK: Januskinase; KI: Konfidenzintervall; LDI: Leeds dactylitis index; LEF: Leflunomid; LEI: Leeds enthesitis index; MDA: minimal disease activity; MDRD: modification of diet in renal disease; MMRM: mixed model for repeated measures; MTX: Methotrexat; NMSC: nicht melanomer Hautkrebs; NRI: Non-Responder-Imputation; NRS: numerical rating scale; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary score; PsA: Psoriatic Arthritis; PsARC: psoriatic arthritis response criteria; PT: preferred term; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SF-36: short form – 36; SHS: Sharp/van der Heijde Score; sIGA: static investigator global assessment; SOC: Systemorganklasse; SSZ: Sulfasalazin; TB: Tuberkulose; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: obere Normgrenze; UVA: Ultraviolet A; UVB: Ultraviolet B; WBC: white blood cell

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

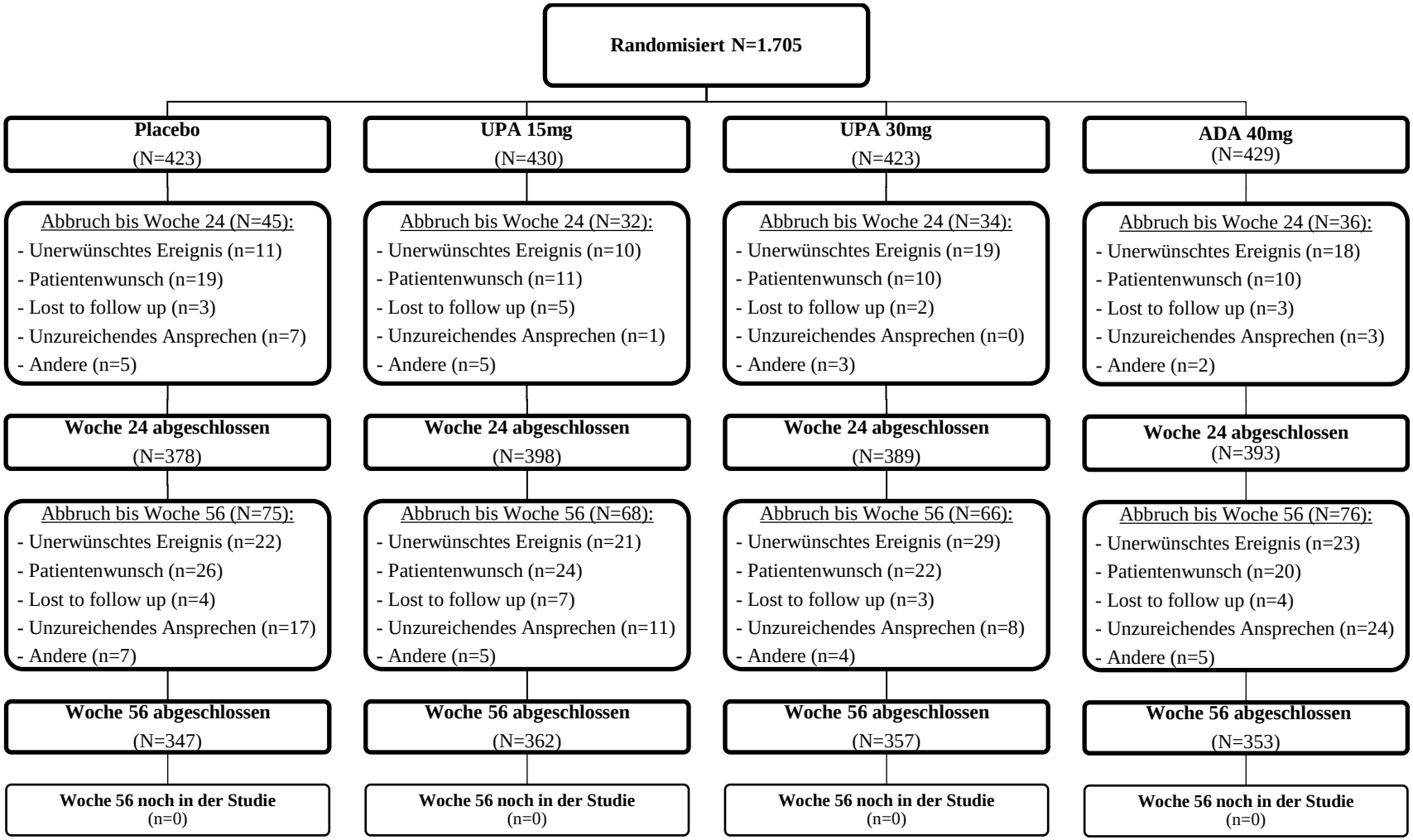


Abbildung 15: Flussdiagramm der Studie SELECT-PsA 1 (M15-572)

Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SELECT-PsA 2 (M15-554)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Periode I: Primäres Ziel: Vergleich der Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg einmal täglich und Upadacitinib 30 mg einmal täglich mit Placebo zur Behandlung von Anzeichen und Symptomen von PsA bei Patienten mit moderater bis schwerer PsA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf ein oder mehrere nicht-biologische DMARDs. Sekundäres Ziel: • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von Upadacitinib täglich 15 mg und täglich 30 mg mit Placebo bei Patienten mit moderater bis schwerer aktiver PsA mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf ein oder mehrere nicht-biologische DMARDs Periode II: Beurteilung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Upadacitinib 15 mg einmal täglich und 30 mg einmal täglich bei PsA-Patienten, die Periode 1 abgeschlossen haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit zusätzlicher Langzeitevaluierungsperiode. Das Zuteilungsverhältnis entspricht 2:2:1:1, wobei Patienten in eine von vier Behandlungsgruppen eingeteilt wurden: • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo, nach 24 Wochen Upadacitinib 15 mg • Placebo, nach 24 Wochen Upadacitinib 30 mg
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab sieben globale Amendments zur ersten Protokollversion vom 10. Februar 2017, wobei die ersten beiden Amendments vor Studienbeginn erstellt wurden. Wesentliche Änderungen aus Amendment 3 (07. Juli 2017): • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans hinsichtlich der Teilnahme gescreenter Patienten, der Aufnahme und Modifikation nicht-biologischer DMARDs und oraler Kortikosteroide, Ausschließung erneut getesteter Laborwerte und des Prozesses eines erneuten Screenings • Konkretisierung der Ausschlusskriterien in Bezug auf HBV-Testanforderungen, klinisch relevante oder signifikante EKG-Anomalien, mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz, früherer Empfänger von Organtransplantationen, demyelinisierenden Krankheiten,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		begleitende Psoriasis-Behandlungen, den Ausschluss oraler oder parenteraler traditioneller chinesischer Arzneimittel und entzündlicher Gelenkerkrankungen • Konkretisierung der Rescue-Therapie in Bezug auf Non-Responder-Kriterien • Konkretisierung der weiteren sekundären Endpunkte hinsichtlich der Erfassungszeitpunkte • Konkretisierung der UE und UESI <u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 4 (23. März 2018):</u> • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans hinsichtlich der Beseitigung von Rechtschreibfehlern, Stratifizierung, Tuberkulose-Tests nach Studienabbruch und Optionen für eine Rescue-Therapie • Konkretisierung der Einschlusskriterien in Bezug auf der „Washout"-Zeit von Secukinumab und Ustekinumab und Methoden zur Verhütung • Konkretisierung der Ausschlusskriterien in Bezug auf der Teilnahme an anderen klinischen Studien, der Einordnung von beta-D-Glukan-Werten, vorheriger Organtransplantationen, Definitionen von Abkürzungen, Begleitmedikamente, der Aufnahme von Fumaraten, Lasertherapie, Psoriasis-Behandlungen, Shampoos ohne Kortikosteroide, Produkte die Urea oder Salizylsäure enthalten, Anti-Juckreiz-Behandlungen, der Verwendung von Opiod-Analgetika, Angleichung mit dem Abschnitt 5.2.4 und der Verhütung für männliche Studienteilnehmern • Konkretisierung des Randomisierungsprozess und der Medikamentenzuteilung in Bezug auf die Stratifizierung nach Anzahl vorheriger, nicht wirksamer Biologika • Konkretisierung von Kriterien für einen patientenindividuellen Studienabbruch • Konkretisierung der UESI hinsichtlich der Konsistenz verschiedener Upadacitinib-Programme, Malignome, Rhabdomyolysis/Myopathie, thrombotischer Ereignisse und Herzrhythmusstörungen • Konkretisierung der Einordnung schwerer UE • Konkretisierung des Primären Endpunktes in Bezug auf die Subgruppe Gewicht • Konkretisierung der sekundären Endpunkte hinsichtlich paarweiser Vergleiche mittels MMRM • Konkretisierung von Imputationsmethoden in Bezug auf ein MNAR-Modell <u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 5 (14. Januar 2019):</u> • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplan in Bezug auf die Stratifizierungkriterien und Korrekturen zu einer inkorrekten Referenz <u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 6 (04. Oktober 2019):</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Konkretisierung sekundärer Endpunkte in Bezug auf den FACIT-F als ein für multiples Testen adjustierter Endpunkt • Konkretisierung der Abbruchkriterien dahin, dass Patienten ihr Einverständnis sowohl für die Studie als auch das Prüfmedikament zurückziehen können <u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 7 (01. April 2020):</u> • Konkretisierung der Studienabbruchkriterien, dass eine gastrointestinale Perforation im Rahmen einer Appendizitis keine Behandlungsunterbrechung nach sich ziehen muss
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings • Klinische Diagnose einer PsA mit mindestens 6 Monate andauernden Symptomen vor dem Screening und der Erfüllung der CASPAR-Kriterien • Aktive Erkrankung zu Baseline, definiert als ≥ 3 schmerzhafte und ≥ 3 geschwollene Gelenke • Diagnose einer aktiven Plaque-Psoriasis oder eine dokumentierte Vorerkrankung von Plaque-Psoriasis • Unzureichendes Ansprechen (mangelnde Wirksamkeit nach einer Behandlung von mindestens 12 Wochen) auf eine vorherige oder aktuelle Behandlung mit mindestens einem bDMARD • Patienten müssen alle vorherigen bDMARDs vor der ersten Studienbehandlung abgesetzt haben. Probanden, die die bDMARDs vor dem Baselinebesuch abbrechen müssen, um dieses Einschlusskriterium zu erfüllen, müssen die folgenden Punkte beachten oder mindestens die fünffache mittlere Halbwertszeit der terminalen Elimination eines Arzneimittels einhalten: o ≥ 4 Wochen für Etanercept o ≥ 8 Wochen für Adalimumab, Infliximab, Certolizumab, Golimumab, Abatacept, Tocilizumab und Ixekizumab o ≥ 16 Wochen für Secukinumab o ≥ 12 Wochen für Ustekinumab o ≥ 1 Jahr für Rituximab oder ≥ 6 Monate falls die B-Zellen wieder auf dem Level von vor der Behandlung sind oder, für den Fall das keine Informationen über das frühere Level bekannt sind, die B-Zellen im normalen Referenzbereich liegen. • Bei aktueller nicht-biologischer DMARD-Behandlung müssen ≤ 2 nicht-biologische DMARDs (ausgenommen der Kombination von MTX und Leflunomid) der folgenden Dosierung verwendet werden: MTX (≤ 25 mg/Woche), SSZ (≤ 3.000 mg/Tag), LEF (≤ 20 mg/Tag), Apremilast (≤ 60 mg/Tag), HCQ (≤ 40 mg/Tag), Bucillamin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(≤ 300 mg/Tag), Iguratimod (≤ 50 mg/Tag) für ≥ 12 Wochen und einer stabilen Dosierung für ≥ 4 Wochen vor der Baselineuntersuchung. Andere DMARDs während der Studie sind ausgeschlossen. o Patienten, die eine DMARD-Behandlung vor der Baselineuntersuchung unterbrechen müssen, um die Einschlusskriterien der Studie zu erfüllen, müssen folgende Punkte oder mindestens fünf Halbwertszeiten eines Medikaments einhalten: ▪ ≥ 8 Wochen bei LEF wenn keine Eliminierungsprozess durchgeführt wurde, oder an einem Eliminierungsprozess teilnehmen ▪ ≥ 4 Wochen für alle anderen Medikamente • Stabile Dosierung von NSAIDs, Acetaminophen/Paracetamol, schwache Opiate, orale Kortikosteroide oder inhalatorische Kortikosteroide für stabile Erkrankungen sind erlaubt, aber müssen in stabiler Dosierung für ≥ 1 Woche vor der Baselineuntersuchung eingenommen werden • Absetzen aller Opiate (bis auf Tramadol oder eine Kombination aus Acetaminophen und Codeine oder Hydrocone) für ≥ 1 Woche und oraler traditionelle chinesische Medizin für ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienbehandlung • Gebärfähige Frauen dürfen zum Screeningzeitpunkt keinen positiven Schwangerschaftsbefund (Serum) vorweisen und ein Schwangerschaftstest (Urin, in manchen Studienzentren auch Serum) muss vor Behandlungsbeginn negativ ausfallen. • Für weibliche Patienten muss folgendes zutreffen: postmenopausal, dauerhaft klinisch unfruchtbar oder Benutzung mindestens einer im Protokoll anerkannten Verhütungsmethode (Beginnend ab Baselineuntersuchung bis 150 Tage nach der letzten subkutanen Behandlung beziehungsweise 30 Tage nach der letzten mündlichen Behandlung. • Patienten müssen vor Studienbeginn eine freiwillige, von einer unabhängigen Ethikkommission/institutionellen Prüfungskommission bewilligte Einverständniserklärung unterschreiben und datieren. Bei Patienten aus Japan < 20 Jahre muss zusätzlich noch ein gesetzlicher Vertreter unterschreiben.

		Ausschlusskriterien: • Vorherige Verwendung von JAK-Inhibitoren (einschließlich aber nicht ausschließlich Ruxolitinib, Tofacitinib, Filgotinib) • Zu Baseline aktuelle Behandlung mit > 2 DMARDs oder die Verwendung anderer DMARDs außer MTX, SSZ, LEF, Apremilast, HCQ, Bucillamin, Iguratimod oder eine Kombination von MTX mit LEF • Patient ist zu Behandlungsbeginn in einer weiteren klinischen Studie eingeschrieben oder wurde innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten vor Behandlungsbeginn mit einem Prüfpräparat behandelt • Aktuelle oder vorherige Infektionen einschließlich: o Wiederkehrende oder verbreitete Gürtelrose o Verbreitete Herpes-simplex-Viren o Bekannte invasive Infektionen (z. B. Listeriose, Histoplasmose) o HIV-Erkrankung oder Immunschwächesyndrom o Patient hat TB oder fällt unter die TB-Ausschlusskriterien o Japanische Patienten exklusiv: positives Ergebnis von Beta-D-Glucan oder zwei konsekutiv unbestimmte Ergebnisse für Beta-D-Glucan o Aktive, mit parenteralen/oralen Antiinfektiva behandlungsbedürftige Infektion innerhalb 30 Tagen/14 Tagen vor Baselineuntersuchung o Chronische, wiederkehrende Infektion und oder virale Infektion, die nach Ermessen des Prüfarztes den Patienten nicht zur Studienteilnahme befähigt o Gemäß Protokoll aktive HBV- oder HCV-Erkrankung • Grundlegende medizinische Krankheiten oder Probleme, einschließlich aber nicht ausschließlich: o Folgende kardiovaskuläre Erkrankungen: ▪ Moderate bis schwere kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse III oder IV) ▪ Schlaganfall, Herzinfarkt oder Koronarstent innerhalb der letzten 6 Monate ▪ Unkontrollierte Hypertonie (> 160/100 mmHg) o Patient ist Empfänger einer Organtransplantation, die fortwährende Immunosuppression erfordert o Vorherige gastrointestinale Perforation (ausgenommen Appendizitis oder Stichverletzung), Divertikulitis, oder nach Einschätzung des Prüfarztes signifikant erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforation o Gesundheitszustände, die die Medikamentenaufnahme beeinflussen könnten o Vorheriges Malignom ausgenommen erfolgreich behandelter NMSC oder lokalisiertes Karzinom in situ des Gebärmutterhalses

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Bisherige demyelinisierende Krankheiten wie Multiple Sklerose oder neurologische Symptome, die auf eine demyelinisierende Erkrankung hindeuten (einschließlich Myelitis) o Vorherige klinisch bedeutsame Erkrankungen oder andere Gründe, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an dieser Studie beeinträchtigen, den Patienten an der Einnahme von Prüfmedikamenten hindern oder den Patienten durch die Teilnahme einem Risiko aussetzen würden. Der Patient ist dauerhaft an einen Rollstuhl gebunden, bettlägerig oder in schlechter körperlicher Verfassung, die eine Selbstversorgung verhindert • Anwendung oder Einnahme der folgenden Begleitbehandlungen: o Orale Retinoide innerhalb von 4 Wochen nach Baselineuntersuchung o Fumarate innerhalb 1 Woche nach der Baselineuntersuchung o PUVA innerhalb 4 Wochen nach der Baselineuntersuchung o UVA oder UVB oder Lasertherapie innerhalb 2 Wochen nach der Baselineuntersuchung o Alle topischen Psoriasis-Behandlungen, einschließlich medikamentöser Shampoos, innerhalb von 2 Wochen nach der Baselineuntersuchung. Ausgenommen sind folgende Ausnahmen: ▪ Milde (ohne Beta- oder Alpha-Hydroxysäuren, Urea oder Salicylsäuren) Weichmacher ▪ Schwache (Klasse VI oder VII) topische Kortikosteroide an Handflächen, Sohlen, Gesicht, Unterbrustfalte oder Leistengegend ▪ Topische Anti-Juckreiz-Behandlung ohne erwartete Wirkung auf psoriatische Hautläsionen • Systematische Verwendung von starken, bekannten CYP3A-Inhibitoren oder starken CYP3A-Induktoren während der Studienbehandlung • Erhalt eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 4 Wochen (8 Wochen in Japan) vor der Baselineuntersuchung oder erwarteter Bedarf an Lebendimpfung während der Studienteilnahme, einschließlich mindestens 4 Wochen (8 Wochen in Japan) nach der letzten oralen beziehungsweise mindestens 70 Tage nach der letzten subkutanen Einnahme des Prüfpräparats • Patient hat orale oder parenterale traditionelle chinesische Medizin innerhalb 4 Wochen vor Baseline oder Opiod-Analgetika (ausgenommen Tramadol oder eine Kombination Acetaminophen und Codein oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hydrocodon) innerhalb 1 Woche vor Baseline erhalten oder Marihuana innerhalb 2 Wochen vor Baseline inhaliert • Vorherige allergische Reaktion oder signifikante Sensibilität gegenüber Bestandteilen des Prüfpräparats oder dessen Trägerstoffe) und/oder anderen Produkten der Klasse • Vorherige Fibromyalgie, jegliche Arthritis mit Beginn vor dem Alter von 17 Jahren oder gegenwärtige Diagnose einer entzündlichen Gelenkerkrankung außer PsA (einschließlich aber nicht ausschließlich Rheumatoide Arthritis, Gicht, überlappende Bindegewebeerkrankungen, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis, systemischer Lupus erythematodes). Frühere reaktive Arthritis oder axiale Spondyloarthritis einschließlich ankylosierender Spondylitis und nicht radiografischer axialer Spondyloarthritis ist zulässig, falls Änderungen in der Diagnose oder zusätzliche Diagnosen von PsA dokumentiert werden. Eine frühere Fibromyalgie ist zulässig, wenn die Änderung der PsA Diagnose dokumentiert wird oder wenn dokumentiert wird, dass die Fibromyalgie Diagnose falsch gestellt wurde • Vorheriger, nach Ermessen des Prüfarztes signifikanter, Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate vor der Baselineuntersuchung • Weibliche Patienten, die schwanger sind, stillen oder erwägen während der Studie oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten oralen Behandlung, schwanger zu werden • Folgende Laborwerte innerhalb der Screeningperiode: o AST > 2 x ULN o ALT > 2 x ULN o GFR < 40 ml/min/1,73m^2 (nach simplifizierter 4-Variablen MDRD-Formel) o WBC < 2.500/µl o ANC < 1.500/µl o Thrombozytenzahl < 100.000/µl o Absolute Lymphozytenzahl < 800/µl o Hämoglobin 10g/dl • Aktive Hauterkrankung außer Psoriasis, die eine Bewertung von Psoriasis beeinflussen würde • Patient mit extraartikulären Manifestationen von PsA, die nicht mindestens 30 Tage vor Studienbeginn stabil sind • Patienten, die eine Gelenkoperation an den im Rahmen dieser Studie zu untersuchenden Gelenken hatten oder mit intraartikulären, intramuskulären, intravenösen, Trigger- oder Tender-Punkt, intrabursal oder intra-Sehnenscheiden Kortikosteroiden 8 Wochen vor der Baselineuntersuchung behandelt wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patient ist nach Einschätzung des Prüfarztes, aus jeglichen Gründen für eine Behandlung mit Upadacitinib ungeeignet.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 123 Zentren in 16 Ländern (Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Tschechische Republik, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Italien, Japan, Niederlande, Neuseeland, Portugal, Spanien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten [einschließlich Puerto Rico]).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie besteht aus 2 aufeinanderfolgenden Perioden. Periode I beginnt mit einer 35 Tage dauernden Screeningphase. Anschließend werden die Patienten randomisiert und für 56 Wochen wie folgt behandelt: • <u>Arm 1:</u> Upadacitinib 15 mg, einmal täglich, orale Einnahme • <u>Arm 2:</u> Upadacitinib 30 mg, einmal täglich, orale Einnahme • <u>Arm 3:</u> Placebo innerhalb der ersten 24 Wochen, anschließend 32 Wochen Upadacitinib 15 mg, einmal täglich, orale Einnahme • <u>Arm 4:</u> Placebo innerhalb der ersten 24 Wochen, anschließend 32 Wochen Upadacitinib 30 mg, einmal täglich, orale Einnahme Die Studienteilnehmer bekamen eine orale tägliche Studienmedikation (Upadacitinib 15 mg oder Upadacitinib 30 mg oder Placebo). Eine bereits laufende Hintergrundtherapie mit einem nicht-biologischen DMARD wird fortgeführt. Unmittelbar anschließend an Periode I folgt Periode II mit einem, bis zu 3 Jahre andauernden, open-label Langzeitmonitoring der 4 Studienarme.
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	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit Ansprechen nach ACR20 zu Woche 12 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Veränderung des HAQ-DI zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline; • sIGA für Psoriasis von 0 oder 1 und mindestens eine 2 Punkte-Verbesserung zu Woche 16 gegenüber Baseline (für Patienten mit sIGA ≥ 2); • Ansprechen nach PASI75 zu Woche 16 (für Patienten mit ≥ 3 % BSA Psoriasis zu Baseline); • Veränderung des SF-36 PCS zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des FACIT-F zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten, die MDA zu Woche 24 erreichen;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung des SAPS zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Ansprechen nach ACR50/70 zu Woche 12; • Anteil der Patienten mit Ansprechen nach ACR20 zu Woche 2. <u>Sicherheitsendpunkte</u>: • Jegliche UE • Schwerwiegende UE • Schwere UE • UE, die mit dem Prüfmedikament in Verbindung stehen könnten • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE, die zum Tod führen • Jegliche Todesfälle • UE von speziellem Interesse (UESI) • UE nach SOC und PT
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Amendment 3 (07.07.2017): Korrektur eines Rechtschreibfehlers in der Beschreibung der Ziele.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde geplant, um für den primären Endpunkt der Studie (Ansprechen nach ACR20 zu Woche 12) einen Unterschied von 20 % nach ACR20 mit einer Power von 90 % festzustellen. Dabei wird ein Ansprechen nach ACR20 für Placebo von 20 % angenommen. Die Power von 90 % ist durch die berechnete Fallzahl auch für die meisten sekundären Endpunkte gegeben. Unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,025 und einer angenommenen Dropout-Rate von 10 % wird bei einem Randomisierungsverhältnis von 2:2:1:1 eine Fallzahl von 630 Patienten benötigt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde eine entblindete Zwischenanalyse durchgeführt, nachdem der letzte Studienpatient einen 24 Wochen Behandlungszeitraum abgeschlossen hat.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung erfolgte mittels IRT.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1 auf die vier Studienarme. Die Randomisierung wurde nach folgenden Faktoren stratifiziert: • Ausmaß der Psoriasis (≥ 3 % BSA oder < 3 % BSA)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktueller Gebrauch von mindestens einem DMARD (ja oder nein) • Anzahl früherer fehlgeschlagener (unzureichendes Ansprechen) Behandlungen mit bDMARDs (1 versus > 1) Für Patienten aus Japan wird die Randomisierung ausschließlich nach dem Ausmaß der Psoriasis stratifiziert.
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	Die Zuteilung zur Studienmedikation wurde durch ein IRT durchgeführt (unabhängig und zentral).
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?	Jedem Teilnehmer wurde durch das IRT eine Randomisierungsnummer zugeteilt, die die Zuweisung der Behandlungsgruppe entsprechend dem Randomisierungsplan, der von der Statistikabteilung des Sponsors generiert wurde, kodiert.
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?	d) Ja, bis Woche 56 e) Ja, bis Woche 56 f) Ja, bis Woche 24 Nachdem der letzte Patient 24 Wochen der Studienbehandlung absolviert hat, erfolgt eine entblindete Analyse. Für die Patienten als auch die Behandler blieb die Verblindung bis Woche 56 aufrecht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für alle Wirksamkeitsanalysen und alle Baselineanalysen wird das FAS verwendet. Der primäre Endpunkt, Ansprechen nach ACR20, wird über die Differenz in dem Anteil der Patienten die ACR20 zu Woche 12

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erreicht und die Studie nicht abgebrochen haben, zwischen den Upadacitinib 15 mg/Upadacitinib 30 mg-Armen und den Placebo-Armen ermittelt. Der primäre Endpunkt wird mittels Punktschätzer und 95 %-KI dargestellt. Ein Vergleich des primären Endpunktes zwischen den relevanten Studienarmen erfolgte mittels CMH-Test, der für den Faktor DMARD-Behandlung zu Baseline adjustiert wurde. Fehlende Werte werden durch NRI ersetzt. Für den primären Endpunkt werden in zusätzlichen Sensitivitätsanalysen, die AO und die Per Protokoll Population verwendet. Die wesentlichen sekundären Endpunkte werden zu Woche 12, Woche 16 und Woche 24 ähnlich zur Analyse des primären Endpunktes verglichen. Dabei werden kategoriale Endpunkte anhand von Häufigkeiten und Prozentwerten zusammengefasst und mittels Punktschätzer und 95 %KI dargestellt. Unterschiede für die kategorialen, sekundären Endpunkte werden mit einem CMH-Test, stratifiziert nach DMARD-Behandlung, dargestellt. Kontinuierliche Endpunkte wurden mittels MMRM, stratifiziert nach DMARD-Behandlung, für die Beurteilung von Behandlungseffekten verglichen. Für die Veränderung der einzelnen ACR-Komponenten zu Baseline, wurden zusätzliche ANCOVA-Modelle mit der AO-Population und stratifiziert nach DMARD-Behandlung berechnet. Fehlende Werte werden mit folgenden Methoden imputiert: • NRI • MMRM • Lineare Extrapolation für radiografische Daten • AO-Population
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Der primäre Endpunkt wird für folgende Subgruppen analysiert: • Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre – < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • BMI (< 25 kg/m^2, ≥ 25 kg/m^2) • Abstammung (weiß, nicht weiß) • Geografische Region (Nordamerika, Westeuropa, Ozeanien, Osteuropa, Asien, Andere) • Erkrankungsdauer seit PsA-Diagnose (≤ 5 Jahre, > 5 Jahre – ≤ 10 Jahre, > 10 Jahre) • Baseline hsCRP (≤ ULN, > ULN) • Anzahl vorheriger nicht-biologischer DMARDs (= 1, > 1) • Aktuelle nicht-biologische DMARD-Behandlung (ja oder nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

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
		a) Placebo: N = 212;
		Upadacitinib 15 mg: N = 211;
		Upadacitinib 30 mg: N = 219;
		
		b) Placebo: N = 212;
		Upadacitinib 15 mg: N = 211;
		Upadacitinib 30 mg: N = 218;
		
		c) Placebo: N = 212;
		Upadacitinib 15 mg: N = 211;
		Upadacitinib 30 mg: N = 218;

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 01. Mai 2017 Letzter Patient letzte Visite: 09. Oktober 2019 (Woche 24) Datenschnitte Woche 24: 13. Dezember 2019 Woche 56: 24. Juli 2020 Periode 2: noch nicht abgeschlossen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.

a: nach CONSORT 2010.

ACR: American College of Rheumatology; ALT: Alanintransaminase; ANC: absolute neutrophil count; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AO: tatsächlich beobachtete Werte; AST: Aspartattransaminase; bDMARD: biologisches DMARD; BMI: body mass index; BSA: body surface area; CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: consolidated standards of reporting trials; CYP3A: Cytochrome P450 3A; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; EKG: Elektrokardiogramm; FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy – fatigue; FAS: Full Analysis Set; GFR: Glomerular Filtration Rate; HAQ-DI: health assessment questionnaire – disability index; HBV: Hepatitis B Virus; HCQ: Hydroxychloroquin; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein; IRT: Interactive Response Technology; JAK: Januskinase; KI: Konfidenzintervall; LEF: Leflunomid; MDA: minimal disease activity; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MMRM: mixed model for repeated measures; MNAR: missing not at random; MTX: Methotrexat; NMSC: nicht melanomer Hautkrebs; NRI: Non-Responder-Imputation; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; PASI: psoriasis area and severity index; PCS: physical health component summary score; PsA: Psoriatic Arthritis; PT: preferred term; PUVA: Psoralens and Ultraviolet; SAPS: self-assessment of psoriasis symptoms; SF-36: short form – 36; sIGA: static investigator global assessment; ; SOC: Systemorganklasse; SSZ: Sulfasalazin; TB: Tuberkulose; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: obere Normgrenze; UVA: Ultraviolet A; UVB: Ultraviolet B; WBC: white blood cell

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

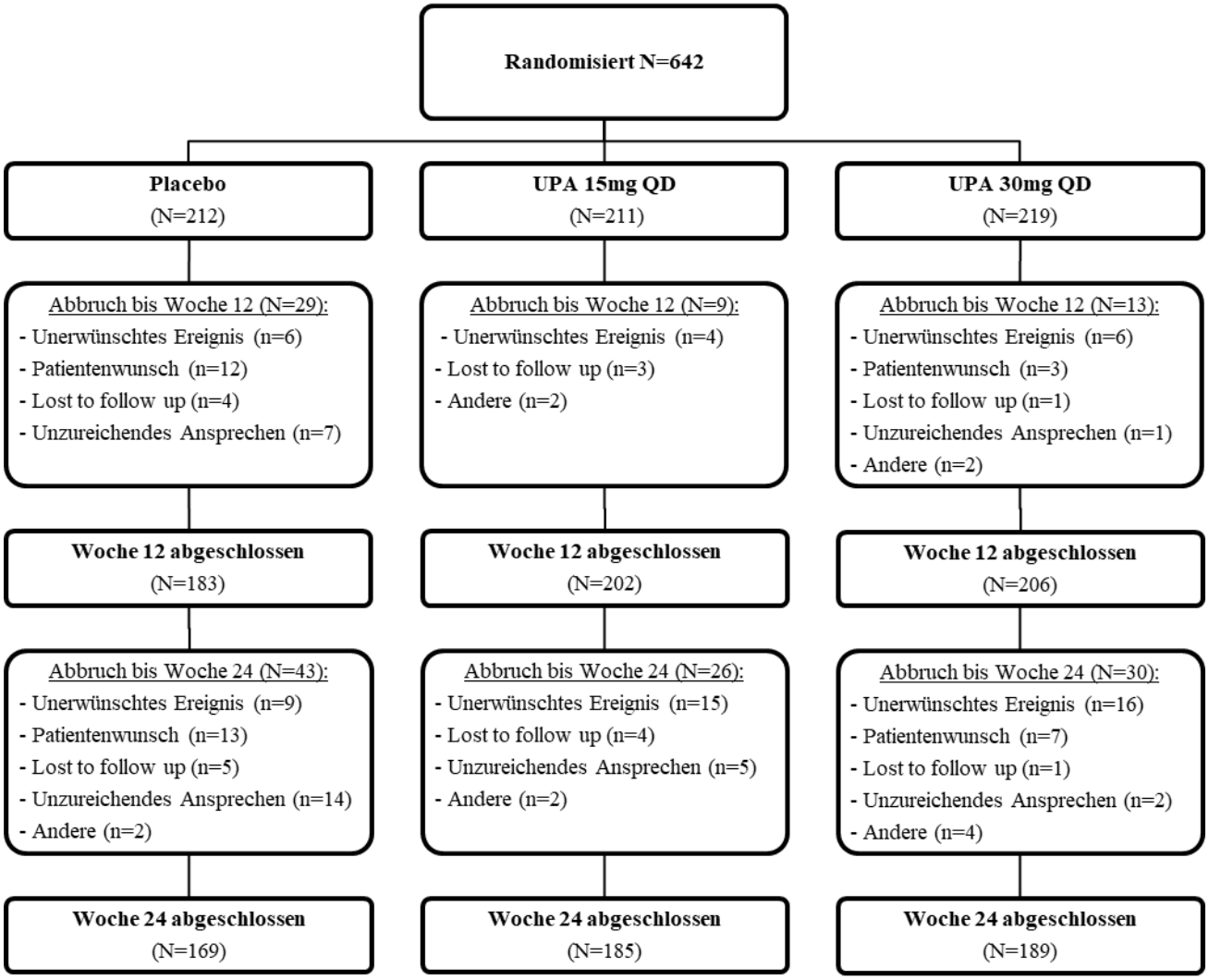


Abbildung 16: Flussdiagramm für Studie SELECT-PsA 2 (M15-554)

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 4-156 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SELECT-PsA 1

Studie: M15-572 (SELECT-PsA 1)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

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:
A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate 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, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine verblindete Studie. Die Patienten sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 56) verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 56) verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: MDA

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn lag bei 15,8 % im Upadacitinib-Arm und bei 19,6 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der MDA in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,8 % im Upadacitinib-Arm und bei 19,6 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung der MDA durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: DAPSA

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 19,7 % im Upadacitinib-Arm und 21,3 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

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:

Die Auswertung des DAPSA in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 19,7 % im Upadacitinib-Arm und 21,3 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des DAPSA durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: PASDAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 20,0 % im Upadacitinib-Arm und 21,3 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des PASDAS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 20,0 % im Upadacitinib-Arm und 21,3 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des PASDAS durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Therapieansprechen nach ACR20/50/70 (ergänzende Darstellung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,8-16,6 % im Upadacitinib-Arm und 19,3-20,5 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Therapieansprechens in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,8 – 16,6 % im Upadacitinib-Arm und 19,3 – 20,5 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des Therapieansprechens durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: DAS28-CRP

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn lag bei 20,0 % im Upadacitinib-Arm und 21,3 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

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:

Die Auswertung des DAS28-CRP in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn lag bei 20 % im Upadacitinib-Arm und 21,3 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des DAS28-CRP durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: PsARC

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 16,3 % im Upadacitinib-Arm und 19,9 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des PsARC in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 16,3 % im Upadacitinib-Arm und 19,9 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des PsARC durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Gelenksymptomatik (SJC/TJC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 14,6 % im Upadacitinib-Arm und 19,9 % im Adalimumab-Arm.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Gelenksymptome in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 14,6 % im Upadacitinib-Arm und 19,9 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung der Gelenksymptome durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter

Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: LEI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (Abheilung bzw. Entwicklung) zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,8 % im Upadacitinib-Arm und 21,9 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des LEI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die einen LEI > 0 zu Baseline hatten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für

diesen Endpunkt (vollständiges Abklingen der Enthesitis) zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,8 % im Upadacitinib-Arm und 21,9 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des LEI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: SPARCC enthesitis index

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (Abheilung bzw. Entwicklung) zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 14,9 % im Upadacitinib-Arm und 20,7 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des SPARCC enthesitis index in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die einen SPARCC enthesitis index > 0 zu Baseline hatten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (vollständiges Abklingen) zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 14,9 % im Upadacitinib-Arm und 20,7 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des SPARCC enthesitis index durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: total enthesitis count

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (Abheilung bzw. Entwicklung) zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 14,7 % im Upadacitinib-Arm und 20,4 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des total enthesitis score in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die einen total enthesitis score > 0 zu Baseline hatten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (vollständiges Abklingen) zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 14,7 % im Upadacitinib-Arm und 20,4 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des total enthesitis score durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: LDI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (Abheilung bzw. Entwicklung) zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,2 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des LDI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die einen LDI > 0 zu hatten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (vollständiges Abklingen) zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,2 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des LDI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: PASI75/90/100

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 14,2 % im Upadacitinib-Arm und 17,1 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des PASI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die zu Baseline eine Psoriasis mit einem BSA ≥ 3 % zeigten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 14,2 % im Upadacitinib-Arm und 17,1 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des PASI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: SAPS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,8 % im Upadacitinib-Arm und 14,5 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des SAPS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,8 % im Upadacitinib-Arm und 14,5 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des SAPS durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Die Rücklaufquoten für den Fragebogen SAPS lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten jeweils mindestens über 85 %.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: BASDAI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 18,6 % im Upadacitinib-Arm und 23,5 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

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:

Die Auswertung des BASDAI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die zu Baseline eine psoriatische Spondylitis hatten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 18,6 % im Upadacitinib-Arm und 23,5 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des BASDAI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für den BASDAI lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 83 %.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: ASDAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 21,2 % im Upadacitinib-Arm und 25,5 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

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:

Die Auswertung des ASDAS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 21,2 % im Upadacitinib-Arm und 25,5 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des ASDAS durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,1 % im Upadacitinib-Arm und 19,7 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des HAQ-DI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,1 % im Upadacitinib-Arm und 19,7 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des HAQ-DI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Die Rücklaufquoten für den HAQ-DI lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen bei 100 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 84 %.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Morgensteifigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 13,2 % im Upadacitinib-Arm und 14,8 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Morgensteifigkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Alle beobachteten Werte werden im Modell berücksichtigt. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 13,2 % im Upadacitinib-Arm und 14,8 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des Morgensteifigkeit durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Die Rücklaufquoten für die Morgensteifigkeit lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 85 %.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Schmerz (Pain NRS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,8 % im Upadacitinib-Arm und 15,1 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Pain NRS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Alle beobachteten Werte werden im Modell berücksichtigt. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,8 % im Upadacitinib-Arm und 15,1 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des patientenbeurteilten Schmerzempfindens durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Die Rücklaufquoten für die Pain NRS lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 84 %.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Fatigue (FACIT-F)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,5 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des FACIT-F in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,5 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des FACIT-F durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Die Rücklaufquoten für den FACIT-F lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 85 %.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,8 % im Upadacitinib-Arm und 15,1 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des PtGADA in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,8 % im Upadacitinib-Arm und 15,1 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des PtGADA durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für

eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Die Rücklaufquoten für das PtGADA lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 84 %.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,8 % im Upadacitinib-Arm und 14,8 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der EQ-5D VAS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 11,8 % im Upadacitinib-Arm und 14,8 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung der EQ-5D VAS durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Die Rücklaufquoten für der EQ-5D VAS lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 85 %.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 PCS/MCS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,5 % im Adalimumab-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 56 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 15,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,5 % im Adalimumab-Arm. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Die Rücklaufquoten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 85 %. Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz eines hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte und Patienten waren in der Studie SELECT-PsA 1 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es bestehen keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt UE nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wurde daher für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SELECT-PsA 2

Studie: M15-554 (SELECT-PsA 2)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C
Mease et al.	D

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:
A, B, C, D

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate 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, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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:
A, B, C, D

Es handelt sich um eine verblindete Studie. Die Patienten sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 56) verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine verblindete Studie. Behandler und Studienpersonal sind bis zum Ende der Periode 1 (Woche 56) verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: MDA

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 8,1 % im Upadacitinib-Arm und bei 17,5 % im Placebo-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der MDA in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung der MDA durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 8,1 % im Upadacitinib-Arm und bei 17,5 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

Endpunkt: Therapieansprechen nach ACR20/50/70 (ergänzende Darstellung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 10,9 – 11,4 % im Upadacitinib-Arm und 18,4 – 18,9 % im Placebo-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Therapieansprechens in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des Therapieansprechens durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 10,9 – 11,4 % im Upadacitinib-Arm und 18,4 – 18,9 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

Endpunkt: PASI75/90/100

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 7,7 % im Upadacitinib-Arm und 17,6 % im Placebo-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des PASI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die zu Baseline eine Psoriasis mit einem BSA ≥ 3 % zeigten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des PASI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 7,7 % im Upadacitinib-Arm und 17,6 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

Endpunkt: LEI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (vollständiges Abklingen der Enthesitis) zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 7,5 % im Upadacitinib-Arm und 16,7 % im Placebo-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des LEI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die einen LEI > 0 zu Baseline hatten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des LEI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 7,5 % im Upadacitinib-Arm und 16,7 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

Endpunkt: LDI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (vollständiges Abklingen der Daktylitis) zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 7,3 % im Upadacitinib-Arm und 20,3 % im Placebo-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des LDI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten, die einen LDI > 0 zu Baseline hatten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des LDI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt (vollständiges Abklingen) zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 7,3 % im Upadacitinib-Arm und 20,3 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

Endpunkt: Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 10,9 % im Upadacitinib-Arm und 18,9 % im Placebo-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des HAQ-DI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des HAQ-DI durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 10,9 % im Upadacitinib-Arm und 18,9 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Die Rücklaufquoten für den HAQ-DI lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 81 %.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

Endpunkt: Schmerz (Pain NRS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 10,9 % im Upadacitinib-Arm und 19,3 % im Placebo-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Pain NRS in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des patientenbeurteilten Schmerzempfindens durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 10,9 % im Upadacitinib-Arm und 19,3 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Die Rücklaufquoten für die Pain NRS lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 80 %.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

Endpunkt: Fatigue (FACIT-F)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 9,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,9 % im Placebo-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des FACIT-F in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung des FACIT-F durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 9,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,9 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Die Rücklaufquoten für den FACIT-F lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 81 %.
Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 PCS/MCS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 9,5 % im Upadacitinib-Arm und 18,4 % im Placebo-Arm, wodurch sich ggf. ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben würde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24im FAS, d. h. anhand aller randomisiert behandelten Patienten. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet, somit erfolgte die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch einen verblindeten Endpunkterheber. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Studienbeginn liegt bei 9,5 % im Upadacitinib-Arm und

18,4 % im Placebo-Arm. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.
Die Rücklaufquoten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 98 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 56 jeweils mindestens über 81 %. Das Verzerrungspotenzial wurde für diesen Endpunkt aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte und Patienten waren in der Studie SELECT-PsA 2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens

eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es bestehen keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt UE nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wurde daher für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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.*
  - *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 Unterlagen zur Studie SELECT-PsA 1 (M15-572)

Nachfolgend werden die ergänzenden Unterlagen zur Studie SELECT-PsA 1 dargestellt.

Ergänzende Unterlagen zur Studie SELECT-PsA 1 (M15-572)

Inhaltsverzeichnis

Seite

Anhang 4-G1: Label-Population 454
Table 1.1 Demographic and Baseline Characteristics 454
Table 1.2 Subject Disposition 462
Table 1.3 Duration of Study and Treatment and Endpoint Observation time at Week 56. 463
Table 1.4 Rescue Therapy 468
Table 2.1.1 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS)..... 469
Table 2.1.2 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - Morning stiffness score..... 470
Table 2.1.3 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - Morning stiffness severity 0 - 10 471
Table 2.1.4 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - Morning stiffness duration 0 - 10..... 472
Table 2.1.5 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - Patient´s Assessment of Pain NRS..... 473
Table 2.1.6 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - Patient´s global assessment of disease activity (0 - 10 NRS)..... 474
Table 2.1.7 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) VAS score..... 475
Figure 2.2.1 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS)..... 476
Figure 2.2.2 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - Morning stiffness score 477
Figure 2.2.3 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - Morning stiffness severity 0 - 10..... 478
Figure 2.2.4 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - Morning stiffness duration 0 - 10 479
Figure 2.2.5 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - Patient´s Assessment of Pain NRS 480
Figure 2.2.6 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - Patient´s global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) 481
Figure 2.2.7 Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) VAS score 482
Table 2.3.1 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS) 483
Table 2.3.1.1 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS) - Subgroup analysis..... 484

Table 2.3.1.2 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS) (MI) 485
Table 2.3.2 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness score 486
Table 2.3.2.1 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness score - Subgroup analysis 487
Table 2.3.2.2 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness score (MI) 488
Table 2.3.3 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness severity 0 - 10 489
Table 2.3.3.1 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness severity 0 - 10 - Subgroup analysis 490
Table 2.3.3.2 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness severity 0 - 10 (MI) 491
Table 2.3.4 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness duration 0 - 10 492
Table 2.3.4.1 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness duration 0 - 10 - Subgroup analysis 493
Table 2.3.4.2 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness duration 0 - 10 (MI) 494
Table 2.3.5 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Patient´s Assessment of Pain NRS 495
Table 2.3.5.1 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Patient´s Assessment of Pain NRS - Subgroup analysis 496
Table 2.3.6 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Patient´s global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) 497
Table 2.3.6.1 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Patient´s global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) - Subgroup analysis 498
Table 2.3.6.2 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Patient´s global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) (MI) 499
Table 2.3.7 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) VAS score 500
Table 2.3.7.1 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) VAS score - Subgroup analysis 501
Table 2.3.7.2 Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) VAS score (MI) 502
Table 2.4.1 Summary of Response for Disease Activity Score (DAS28) based on High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) <= 3.2 503
Table 2.4.2 Summary of Response for Minimum Disease Activity for PsA (MDA) 504
Table 2.4.2.1 Summary of Response for Minimum Disease Activity for PsA (MDA) - Subgroup analysis 506

Table 2.4.2.2 Summary of Response for Minimum Disease Activity for PsA (MDA) (MI) 507
Table 2.4.3 Summary of Response for American College of Rheumatology (ACR) 20 .. 508
Table 2.4.4 Summary of Response for American College of Rheumatology (ACR) 50 .. 511
Table 2.4.5 Summary of Response for American College of Rheumatology (ACR) 70 .. 514
Table 2.4.6 Summary of Response for Modified Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) response 517
Table 2.4.7 Summary of Response for Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) < 2.4 519
Table 2.4.7.1 Summary of Response for Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) < 2.4 - Subgroup analysis 520
Table 2.4.8 Summary of Response for Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) < 3.2 521
Table 2.4.8.1 Summary of Response for Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) < 3.2 - Subgroup analysis 522
Table 2.4.8.2 Summary of Response for Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) < 3.2 (MI) 523
Table 2.4.9 Summary of Response for Disease Activity In Psoriatic Arthritis (DAPSA) score <= 3.3 524
Table 2.4.9.1 Summary of Response for Disease Activity In Psoriatic Arthritis (DAPSA) score <= 3.3 - Subgroup analysis 525
Table 2.4.9.2 Summary of Response for Disease Activity In Psoriatic Arthritis (DAPSA) score <= 3.3 (MI) 526
Table 2.4.10 Summary of Response for Disease Activity In Psoriatic Arthritis (DAPSA) score <= 15 527
Table 2.4.10.1 Summary of Response for Disease Activity In Psoriatic Arthritis (DAPSA) score <= 15 - Subgroup analysis 528
Table 2.4.11 Summary of Response for Tender joint count (TJC68) <= 1 529
Table 2.4.11.1 Summary of Response for Tender joint count (TJC68) <= 1 - Subgroup analysis 530
Table 2.4.12 Summary of Response for Swollen joint count (SJC66) <= 1 531
Table 2.4.12.1 Summary of Response for Swollen joint count (SJC66) <= 1 - Subgroup analysis 532
Table 2.4.13 Summary of Response for Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75 response 533
Table 2.4.13.1 Summary of Response for Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75 response - Subgroup analysis 534
Table 2.4.14 Summary of Response for Psoriasis Area Severity Index (PASI) 90 response 535
Table 2.4.14.1 Summary of Response for Psoriasis Area Severity Index (PASI) 90 response - Subgroup analysis 536
Table 2.4.15 Summary of Response for Psoriasis Area Severity Index (PASI) 100 response 537

Table 2.4.15.1 Summary of Response for Psoriasis Area Severity Index (PASI) 100 response - Subgroup analysis..... 538
Table 2.4.16 Summary of Response for Resolution of dactylitis (Leeds Dactylitis Index (LDI) = 0) 539
Table 2.4.16.1 Summary of Response for Resolution of dactylitis (Leeds Dactylitis Index (LDI) = 0) - Subgroup analysis..... 540
Table 2.4.17 Summary of Response for Resolution of enthesitis (Leeds Enthesitis Index (LEI) = 0)..... 541
Table 2.4.17.1 Summary of Response for Resolution of enthesitis (Leeds Enthesitis Index (LEI) = 0) - Subgroup analysis 542
Table 2.4.17.2 Summary of Response for Resolution of enthesitis (Leeds Enthesitis Index (LEI) = 0) (MI) 543
Table 2.4.18 Summary of Response for Resolution of enthesitis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index = 0) 544
Table 2.4.19 Summary of Response for Resolution of enthesitis (total enthesitis count = 0)..... 545
Table 2.4.20 Summary of Response for Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) 50 response (NRI) 546
Table 2.4.20.1 Summary of Response for Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) 50 response (NRI) - Subgroup analysis 547
Table 2.4.20.2 Summary of Response for Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) 50 response (MI) 548
Table 2.4.21 Summary of Response for Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) change from baseline <= -1.1 549
Table 2.4.22 Summary of Response for Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) < 1.3 550
Table 2.4.23 Summary of Response for Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI): change from baseline <= -0.35 551
Table 2.4.23.1 Summary of Response for Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI): change from baseline <= -0.35 - Subgroup analysis 552
Table 2.4.23.2 Summary of Response for Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI): change from baseline <= -0.35 (MI)..... 553
Table 2.4.24 Summary of Response for FACIT-Fatigue Questionnaire: change from baseline ≥ 4 554
Table 2.4.24.1 Summary of Response for FACIT-Fatigue Questionnaire: change from baseline ≥ 4 - Subgroup analysis 555
Table 2.4.25 Summary of Response for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) physical component summary (PCS) change from baseline ≥ 5 556
Table 2.4.25.1 Summary of Response for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) physical component summary (PCS) change from baseline ≥ 5 - Subgroup analysis 557

Table 2.4.25.2 Summary of Response for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) physical component summary (PCS) change from baseline ≥ 5 (MI) 558
Table 2.4.26 Summary of Response for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) mental component summary (MCS) change from baseline ≥ 5 559
Table 2.4.26.1 Summary of Response for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) mental component summary (MCS) change from baseline ≥ 5 - Subgroup analysis560
Table 2.4.26.2 Summary of Response for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) mental component summary (MCS) change from baseline ≥ 5 (MI) 561
Figure 2.5.1 Summary of Response Rates for Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) 50 response 562
Figure 2.5.2 Summary of Response Rates for Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI): change from baseline <= -0.35 563
Figure 2.5.3 Summary of Response Rates for FACIT-Fatigue Questionnaire: change from baseline ≥ 4 564
Figure 2.5.4 Summary of Response Rates for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) physical component summary (PCS) change from baseline ≥ 5 565
Figure 2.5.5 Summary of Response Rates for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) mental component summary (MCS) change from baseline ≥ 5 566
Table 2.6.1 Compliance by Visit - Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) 567
Table 2.6.2 Compliance by Visit - Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) 568
Table 2.6.3 Compliance by Visit - FACIT-Fatigue Questionnaire 569
Table 2.6.4 Compliance by Visit - 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) physical component summary (PCS)..... 570
Table 2.6.5 Compliance by Visit - 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) mental component summary (MCS) 571
Table 3.1.1 Incidence of Adverse Events by SOC and PT 572
Table 3.1.2 Incidence of Serious Adverse Events by SOC and PT 584
Table 3.1.3 Incidence of Adverse Events by SOC and PT and Maximum CTCAE Grade586
Table 3.1.4 Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug by SOC and PT 598
Table 3.2.1 Summary of Adverse Events 600
Table 3.2.1.1 Summary of Adverse Events - Subgroup analysis 601
Table 3.2.2 Summary of Adverse Events (disease-related AEs are excluded) 602
Table 3.2.3 Summary of Serious Adverse Events 603
Table 3.2.3.1 Summary of Serious Adverse Events - Subgroup analysis 604
Table 3.2.4 Summary of Serious Adverse Events (disease-related AEs are excluded) 605
Table 3.2.5 Summary of Adverse Events of CTCAE Grade ≥3 606
Table 3.2.5.1 Summary of Adverse Events of CTCAE Grade ≥3 - Subgroup analysis.... 607
Table 3.2.6 Summary of Adverse Events of CTCAE Grade ≥3 (disease-related AEs are excluded) 608
Table 3.2.7 Summary of Adverse Events of CTCAE Grade <3 609

Table 3.2.7.1 Summary of Adverse Events of CTCAE Grade <3 - Subgroup analysis.... 610
Table 3.2.8 Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drug 611
Table 3.2.8.1 Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drug - Subgroup analysis 612
Table 3.2.9 Summary of Fatal Adverse Event 613
Table 3.2.9.1 Summary of Fatal Adverse Event - Subgroup analysis..... 614
Table 3.2.10.1 Summary of Adverse Events of Special Interest (AESI)..... 615
Table 3.2.10.1.1 Summary of Adverse Events of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis 616
Table 3.2.10.2 Summary of Serious Adverse Events of Special Interest (AESI)..... 617
Table 3.2.10.2.1 Summary of Serious Adverse Events of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis 618
Table 3.2.10.3 Summary of Adverse Events of Special Interest (AESI) of CTCAE Grade ≥3..... 619
Table 3.2.10.3.1 Summary of Adverse Events of Special Interest (AESI) of CTCAE Grade ≥3 - Subgroup analysis..... 620
Table 3.2.10.4 Summary of Adverse Events of Special Interest (AESI) of CTCAE Grade <3..... 621
Table 3.2.10.4.1 Summary of Adverse Events of Special Interest (AESI) of CTCAE Grade <3 - Subgroup analysis..... 622
Table 3.2.11.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Infection..... 623
Table 3.2.11.1.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Infection - Subgroup analysis 624
Table 3.2.11.2 Summary of Adverse Event of Special Interest - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster..... 625
Table 3.2.11.2.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster - Subgroup analysis..... 626
Table 3.2.11.3 Summary of Adverse Event of Special Interest - Possible Malignancy.... 627
Table 3.2.11.3.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Possible Malignancy - Subgroup analysis 628
Table 3.2.11.4 Summary of Adverse Event of Special Interest - Malignancy..... 629
Table 3.2.11.4.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Malignancy - Subgroup analysis..... 630
Table 3.2.11.5 Summary of Adverse Event of Special Interest - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)..... 631
Table 3.2.11.5.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) - Subgroup analysis 632
Table 3.2.11.6 Summary of Adverse Event of Special Interest - Malignancy excluding NMSC..... 633
Table 3.2.11.6.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Malignancy excluding NMSC - Subgroup analysis..... 634
Table 3.2.11.7 Summary of Adverse Event of Special Interest - Lymphoma..... 635

Table 3.2.11.7.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Lymphoma - Subgroup analysis 636
Table 3.2.11.8 Summary of Adverse Event of Special Interest - Hepatic Disorder 637
Table 3.2.11.8.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Hepatic Disorder - Subgroup analysis 638
Table 3.2.11.9 Summary of Adverse Event of Special Interest - Gastrointestinal Perforations 639
Table 3.2.11.9.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Gastrointestinal Perforations - Subgroup analysis 640
Table 3.2.11.10 Summary of Adverse Event of Special Interest - Anemia 641
Table 3.2.11.10.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Anemia - Subgroup analysis 642
Table 3.2.11.11 Summary of Adverse Event of Special Interest - Neutropenia 643
Table 3.2.11.11.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Neutropenia - Subgroup analysis 644
Table 3.2.11.12 Summary of Adverse Event of Special Interest - Lymphopenia 645
Table 3.2.11.12.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Lymphopenia - Subgroup analysis 646
Table 3.2.11.13 Summary of Adverse Event of Special Interest - Herpes Zoster 647
Table 3.2.11.13.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Herpes Zoster - Subgroup analysis 648
Table 3.2.11.14 Summary of Adverse Event of Special Interest - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation 649
Table 3.2.11.14.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation - Subgroup analysis 650
Table 3.2.11.15 Summary of Adverse Event of Special Interest - Renal Dysfunction 651
Table 3.2.11.15.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Renal Dysfunction - Subgroup analysis 652
Table 3.2.11.16 Summary of Adverse Event of Special Interest - Active Tuberculosis 653
Table 3.2.11.16.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Active Tuberculosis - Subgroup analysis 654
Table 3.2.11.17 Summary of Adverse Event of Special Interest - Adjudicated cardiovascular events 655
Table 3.2.11.17.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Adjudicated cardiovascular events - Subgroup analysis 656
Table 3.2.11.18 Summary of Adverse Event of Special Interest - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) 657
Table 3.2.11.18.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) - Subgroup analysis 658
Table 3.2.11.19 Summary of Adverse Event of Special Interest - Cardiovascular Death 659
Table 3.2.11.19.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Cardiovascular Death - Subgroup analysis 660

Table 3.2.11.20 Summary of Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Myocardial Infarction 661
Table 3.2.11.20.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Myocardial Infarction - Subgroup analysis 662
Table 3.2.11.21 Summary of Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Stroke 663
Table 3.2.11.21.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Stroke - Subgroup analysis 664
Table 3.2.11.22 Summary of Adverse Event of Special Interest - Other Adjudicated Cardiovascular Events 665
Table 3.2.11.22.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Other Adjudicated Cardiovascular Events - Subgroup analysis 666
Table 3.2.11.23 Summary of Adverse Event of Special Interest - Undetermined/Unknown Cause of Deaths 667
Table 3.2.11.23.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Undetermined/Unknown Cause of Deaths - Subgroup analysis 668
Table 3.2.11.24 Summary of Adverse Event of Special Interest - Adjudicated Thrombotic Events 669
Table 3.2.11.24.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Adjudicated Thrombotic Events - Subgroup analysis 670
Table 3.2.11.25 Summary of Adverse Event of Special Interest - Venous thromboembolic events (VTE) 671
Table 3.2.11.25.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Venous thromboembolic events (VTE) - Subgroup analysis 672
Table 3.2.11.26 Summary of Adverse Event of Special Interest - Deep Vein Thrombosis 673
Table 3.2.11.26.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Deep Vein Thrombosis - Subgroup analysis 674
Table 3.2.11.27 Summary of Adverse Event of Special Interest - Pulmonary Embolism . 675
Table 3.2.11.27.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Pulmonary Embolism - Subgroup analysis 676
Table 3.2.11.28 Summary of Adverse Event of Special Interest - Other Venous Thrombosis 677
Table 3.2.11.28.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Other Venous Thrombosis - Subgroup analysis 678
Table 3.2.11.29 Summary of Adverse Event of Special Interest - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic) 679
Table 3.2.11.29.1 Summary of Adverse Event of Special Interest - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic) - Subgroup analysis 680
Table 3.2.12.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Infection 681
Table 3.2.12.1.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Infection - Subgroup analysis 682
Table 3.2.12.2 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster 683

Table 3.2.12.2.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster - Subgroup analysis .. 684
Table 3.2.12.3 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Possible Malignancy 685
Table 3.2.12.3.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Possible Malignancy - Subgroup analysis 686
Table 3.2.12.4 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Malignancy 687
Table 3.2.12.4.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Malignancy - Subgroup analysis 688
Table 3.2.12.5 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) 689
Table 3.2.12.5.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) - Subgroup analysis 690
Table 3.2.12.6 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Malignancy excluding NMSC 691
Table 3.2.12.6.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Malignancy excluding NMSC - Subgroup analysis 692
Table 3.2.12.7 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Lymphoma 693
Table 3.2.12.7.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Lymphoma - Subgroup analysis 694
Table 3.2.12.8 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Hepatic Disorder 695
Table 3.2.12.8.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Hepatic Disorder - Subgroup analysis 696
Table 3.2.12.9 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Gastrointestinal Perforations 697
Table 3.2.12.9.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Gastrointestinal Perforations - Subgroup analysis 698
Table 3.2.12.10 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Anemia 699
Table 3.2.12.10.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Anemia - Subgroup analysis 700
Table 3.2.12.11 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Neutropenia ... 701
Table 3.2.12.11.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Neutropenia - Subgroup analysis 702
Table 3.2.12.12 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Lymphopenia . 703
Table 3.2.12.12.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Lymphopenia - Subgroup analysis 704
Table 3.2.12.13 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Herpes Zoster 705
Table 3.2.12.13.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Herpes Zoster - Subgroup analysis 706
Table 3.2.12.14 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation 707

Table 3.2.12.14.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation - Subgroup analysis 708
Table 3.2.12.15 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Renal Dysfunction 709
Table 3.2.12.15.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Renal Dysfunction - Subgroup analysis 710
Table 3.2.12.16 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Active Tuberculosis..... 711
Table 3.2.12.16.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Active Tuberculosis - Subgroup analysis 712
Table 3.2.12.17 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Adjudicated cardiovascular events 713
Table 3.2.12.17.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Adjudicated cardiovascular events - Subgroup analysis 714
Table 3.2.12.18 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)..... 715
Table 3.2.12.18.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) - Subgroup analysis 716
Table 3.2.12.19 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Cardiovascular Death..... 717
Table 3.2.12.19.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Cardiovascular Death - Subgroup analysis 718
Table 3.2.12.20 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Myocardial Infarction 719
Table 3.2.12.20.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Myocardial Infarction - Subgroup analysis..... 720
Table 3.2.12.21 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Stroke 721
Table 3.2.12.21.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Stroke - Subgroup analysis..... 722
Table 3.2.12.22 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Other Adjudicated Cardiovascular Events 723
Table 3.2.12.22.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Other Adjudicated Cardiovascular Events - Subgroup analysis..... 724
Table 3.2.12.23 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Undetermined/Unknown Cause of Deaths 725
Table 3.2.12.23.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Undetermined/Unknown Cause of Deaths - Subgroup analysis..... 726
Table 3.2.12.24 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Adjudicated Thrombotic Events 727
Table 3.2.12.24.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Adjudicated Thrombotic Events - Subgroup analysis 728

Table 3.2.12.25 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Venous thromboembolic events (VTE) 729
Table 3.2.12.25.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Venous thromboembolic events (VTE) - Subgroup analysis 730
Table 3.2.12.26 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Deep Vein Thrombosis 731
Table 3.2.12.26.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Deep Vein Thrombosis - Subgroup analysis 732
Table 3.2.12.27 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Pulmonary Embolism 733
Table 3.2.12.27.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Pulmonary Embolism - Subgroup analysis 734
Table 3.2.12.28 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Other Venous Thrombosis 735
Table 3.2.12.28.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Other Venous Thrombosis - Subgroup analysis 736
Table 3.2.12.29 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic) 737
Table 3.2.12.29.1 Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic) - Subgroup analysis 738
Table 3.2.13.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Infection 739
Table 3.2.13.1.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Infection - Subgroup analysis 740
Table 3.2.13.2 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster 741
Table 3.2.13.2.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster - Subgroup analysis 742
Table 3.2.13.3 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Possible Malignancy 743
Table 3.2.13.3.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Possible Malignancy - Subgroup analysis 744
Table 3.2.13.4 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Malignancy 745
Table 3.2.13.4.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Malignancy - Subgroup analysis 746
Table 3.2.13.5 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) 747
Table 3.2.13.5.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) - Subgroup analysis 748

Table 3.2.13.6 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Malignancy excluding NMSC 749
Table 3.2.13.6.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Malignancy excluding NMSC - Subgroup analysis..... 750
Table 3.2.13.7 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Lymphoma..... 751
Table 3.2.13.7.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Lymphoma - Subgroup analysis 752
Table 3.2.13.8 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Hepatic Disorder 753
Table 3.2.13.8.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Hepatic Disorder - Subgroup analysis 754
Table 3.2.13.9 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Gastrointestinal Perforations 755
Table 3.2.13.9.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Gastrointestinal Perforations - Subgroup analysis..... 756
Table 3.2.13.10 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Anemia..... 757
Table 3.2.13.10.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Anemia - Subgroup analysis 758
Table 3.2.13.11 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Neutropenia..... 759
Table 3.2.13.11.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Neutropenia - Subgroup analysis..... 760
Table 3.2.13.12 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Lymphopenia..... 761
Table 3.2.13.12.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Lymphopenia - Subgroup analysis 762
Table 3.2.13.13 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Herpes Zoster 763
Table 3.2.13.13.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Herpes Zoster - Subgroup analysis 764
Table 3.2.13.14 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation 765
Table 3.2.13.14.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation - Subgroup analysis..... 766
Table 3.2.13.15 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Renal Dysfunction..... 767
Table 3.2.13.15.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Renal Dysfunction - Subgroup analysis 768
Table 3.2.13.16 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Active Tuberculosis 769

Table 3.2.13.16.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Active Tuberculosis - Subgroup analysis 770
Table 3.2.13.17 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Adjudicated cardiovascular events 771
Table 3.2.13.17.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Adjudicated cardiovascular events - Subgroup analysis 772
Table 3.2.13.18 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) 773
Table 3.2.13.18.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) - Subgroup analysis 774
Table 3.2.13.19 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Cardiovascular Death 775
Table 3.2.13.19.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Cardiovascular Death - Subgroup analysis 776
Table 3.2.13.20 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Non-fatal Myocardial Infarction 777
Table 3.2.13.20.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Non-fatal Myocardial Infarction - Subgroup analysis 778
Table 3.2.13.21 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Non-fatal Stroke 779
Table 3.2.13.21.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Non-fatal Stroke - Subgroup analysis 780
Table 3.2.13.22 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Other Adjudicated Cardiovascular Events 781
Table 3.2.13.22.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Other Adjudicated Cardiovascular Events - Subgroup analysis 782
Table 3.2.13.23 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Undetermined/Unknown Cause of Deaths 783
Table 3.2.13.23.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Undetermined/Unknown Cause of Deaths - Subgroup analysis 784
Table 3.2.13.24 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Adjudicated Thrombotic Events 785
Table 3.2.13.24.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Adjudicated Thrombotic Events - Subgroup analysis 786
Table 3.2.13.25 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Venous thromboembolic events (VTE) 787
Table 3.2.13.25.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Venous thromboembolic events (VTE) - Subgroup analysis 788
Table 3.2.13.26 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Deep Vein Thrombosis 789
Table 3.2.13.26.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Deep Vein Thrombosis - Subgroup analysis 790

Table 3.2.13.27 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Pulmonary Embolism ... 791
Table 3.2.13.27.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Pulmonary Embolism - Subgroup analysis ... 792
Table 3.2.13.28 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Other Venous Thrombosis ... 793
Table 3.2.13.28.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Other Venous Thrombosis - Subgroup analysis ... 794
Table 3.2.13.29 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic) ... 795
Table 3.2.13.29.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade ≥3 - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic) - Subgroup analysis ... 796
Table 3.2.14.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Infection ... 797
Table 3.2.14.1.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Infection - Subgroup analysis ... 798
Table 3.2.14.2 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster ... 799
Table 3.2.14.2.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster - Subgroup analysis ... 800
Table 3.2.14.3 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Possible Malignancy ... 801
Table 3.2.14.3.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Possible Malignancy - Subgroup analysis ... 802
Table 3.2.14.4 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Malignancy ... 803
Table 3.2.14.4.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Malignancy - Subgroup analysis ... 804
Table 3.2.14.5 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) ... 805
Table 3.2.14.5.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) - Subgroup analysis ... 806
Table 3.2.14.6 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Malignancy excluding NMSC ... 807
Table 3.2.14.6.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Malignancy excluding NMSC - Subgroup analysis ... 808
Table 3.2.14.7 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Lymphoma ... 809
Table 3.2.14.7.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Lymphoma - Subgroup analysis ... 810

Table 3.2.14.8 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Hepatic Disorder 811
Table 3.2.14.8.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Hepatic Disorder - Subgroup analysis 812
Table 3.2.14.9 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Gastrointestinal Perforations 813
Table 3.2.14.9.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Gastrointestinal Perforations - Subgroup analysis..... 814
Table 3.2.14.10 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Anemia..... 815
Table 3.2.14.10.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Anemia - Subgroup analysis 816
Table 3.2.14.11 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Neutropenia..... 817
Table 3.2.14.11.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Neutropenia - Subgroup analysis..... 818
Table 3.2.14.12 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Lymphopenia..... 819
Table 3.2.14.12.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Lymphopenia - Subgroup analysis 820
Table 3.2.14.13 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Herpes Zoster 821
Table 3.2.14.13.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Herpes Zoster - Subgroup analysis 822
Table 3.2.14.14 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation 823
Table 3.2.14.14.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation - Subgroup analysis..... 824
Table 3.2.14.15 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Renal Dysfunction..... 825
Table 3.2.14.15.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Renal Dysfunction - Subgroup analysis 826
Table 3.2.14.16 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Active Tuberculosis 827
Table 3.2.14.16.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Active Tuberculosis - Subgroup analysis..... 828
Table 3.2.14.17 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Adjudicated cardiovascular events..... 829
Table 3.2.14.17.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Adjudicated cardiovascular events - Subgroup analysis 830
Table 3.2.14.18 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) 831

Table 3.2.14.18.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) - Subgroup analysis 832
Table 3.2.14.19 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Cardiovascular Death 833
Table 3.2.14.19.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Cardiovascular Death - Subgroup analysis 834
Table 3.2.14.20 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Non-fatal Myocardial Infarction 835
Table 3.2.14.20.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Non-fatal Myocardial Infarction - Subgroup analysis 836
Table 3.2.14.21 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Non-fatal Stroke 837
Table 3.2.14.21.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Non-fatal Stroke - Subgroup analysis 838
Table 3.2.14.22 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Other Adjudicated Cardiovascular Events 839
Table 3.2.14.22.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Other Adjudicated Cardiovascular Events - Subgroup analysis 840
Table 3.2.14.23 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Undetermined/Unknown Cause of Deaths 841
Table 3.2.14.23.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Undetermined/Unknown Cause of Deaths - Subgroup analysis 842
Table 3.2.14.24 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Adjudicated Thrombotic Events 843
Table 3.2.14.24.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Adjudicated Thrombotic Events - Subgroup analysis 844
Table 3.2.14.25 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Venous thromboembolic events (VTE) 845
Table 3.2.14.25.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Venous thromboembolic events (VTE) - Subgroup analysis 846
Table 3.2.14.26 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Deep Vein Thrombosis 847
Table 3.2.14.26.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Deep Vein Thrombosis - Subgroup analysis 848
Table 3.2.14.27 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Pulmonary Embolism 849
Table 3.2.14.27.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Pulmonary Embolism - Subgroup analysis 850
Table 3.2.14.28 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Other Venous Thrombosis 851
Table 3.2.14.28.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Other Venous Thrombosis - Subgroup analysis 852

Table 3.2.14.29 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic)..... 853
Table 3.2.14.29.1 Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic) - Subgroup analysis 854
Table 3.3.1 Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm ≥ 10% or both incidence ≥1% and ≥10 patients affected in either arm) 855
Table 3.3.1.1 Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm ≥ 10% or both incidence ≥1% and ≥10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis 897
Table 3.3.2 Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm ≥ 5% or both incidence ≥1% and ≥10 patients affected in either arm)..... 905
Table 3.3.2.1 Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm ≥ 5% or both incidence ≥1% and ≥10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis 906
Table 3.3.3 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade ≥3 by SOC and PT (incidence in either arm ≥ 5% or both incidence ≥1% and ≥10 patients affected in either arm) 907
Table 3.3.3.1 Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade ≥3 by SOC and PT (incidence in either arm ≥ 5% or both incidence ≥1% and ≥10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis 908

Anhang 4-G1: Label-Population

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.1
Demographic and Baseline Characteristics
(Full Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)	TOTAL (N=707)
Sex, n (%)	Male	156 (43.9)	173 (49.1)	329 (46.5)
	Female	199 (56.1)	179 (50.9)	378 (53.5)
Age (years)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	51.23 (12.35)	50.97 (12.10)	51.10 (12.22)
	Median	52.00	50.00	51.00
	Q1, Q3	43.00, 60.00	43.00, 60.00	43.00, 60.00
	Min, Max	22.00, 83.00	21.00, 77.00	21.00, 83.00
Age, n (%)	< 65 years	304 (85.6)	297 (84.4)	601 (85.0)
	>= 65 - < 75 years	42 (11.8)	49 (13.9)	91 (12.9)
	>= 75 years	9 (2.5)	6 (1.7)	15 (2.1)
Race, n (%)	White	325 (91.5)	313 (88.9)	638 (90.2)
	Black Or African American	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
	American Indian Or Alaska Native	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.3)
	Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	Asian	24 (6.8)	29 (8.2)	53 (7.5)
	Multiple	5 (1.4)	5 (1.4)	10 (1.4)
Geographic region, n (%)	North America	61 (17.2)	63 (17.9)	124 (17.5)
	Western Europe and Oceania	44 (12.4)	34 (9.7)	78 (11.0)
	Eastern Europe	178 (50.1)	162 (46.0)	340 (48.1)
	Latin-America	39 (11.0)	52 (14.8)	91 (12.9)
	Asia	20 (5.6)	26 (7.4)	46 (6.5)
	Other	13 (3.7)	15 (4.3)	28 (4.0)
Ethnicity, n (%)	Hispanic Or Latino	51 (14.4)	62 (17.6)	113 (16.0)
	Not Hispanic Or Latino	304 (85.6)	290 (82.4)	594 (84.0)
Baseline Weight (kg)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	84.51 (19.15)	88.35 (22.08)	86.42 (20.73)
	Median	82.50	85.00	83.70
	Q1, Q3	71.00, 96.80	73.00, 102.56	72.00, 99.00
	Min, Max	46.30, 160.10	46.00, 217.20	46.00, 217.20
Baseline Height (cm)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	167.73 (9.14)	169.44 (10.28)	168.58 (9.76)
	Median	167.00	170.00	168.00
	Q1, Q3	160.02, 174.00	161.00, 178.00	160.02, 176.00
	Min, Max	145.10, 194.50	144.70, 193.00	144.70, 194.50
Body Mass Index (BMI) (kg/m2)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	30.04 (6.45)	30.75 (7.29)	30.39 (6.88)
	Median	29.07	29.63	29.41
	Q1, Q3	25.74, 33.84	25.62, 34.27	25.65, 34.10
	Min, Max	17.85, 55.98	17.42, 87.01	17.42, 87.01
BMI, n (%)	< 25 kg/m2	75 (21.1)	77 (21.9)	152 (21.5)
	>= 25 kg/m2	280 (78.9)	275 (78.1)	555 (78.5)
Tobacco/Nicotine Use, n (%)	user	65 (18.3)	77 (21.9)	142 (20.1)
	ex-user	65 (18.3)	66 (18.8)	131 (18.5)
	non-user	225 (63.4)	209 (59.4)	434 (61.4)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Q1: 25%-Quartile, Q3: 75%-Quartile, Min: Minimum, Max: Maximum
Duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis is calculated as (date of first dose of study drug - date of initial diagnosis of PsA collected in CRF + 1) divided by 365.25
Duration of psoriatic arthritis (PsA) symptoms is calculated as (date of first dose of study drug - date of onset of PsA symptoms collected in CRF + 1) divided by 365.25
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.1
Demographic and Baseline Characteristics
(Full Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)	TOTAL (N=707)
Alcohol Use, n (%)	drinker	132 (37.2)	148 (42.0)	280 (39.6)
	ex-drinker	24 (6.8)	19 (5.4)	43 (6.1)
	non-drinker	198 (55.8)	185 (52.6)	383 (54.2)
	unknown	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Tender joint count (TJC68)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	20.41 (14.53)	19.86 (13.84)	20.14 (14.18)
	Median	16.00	16.00	16.00
	Q1, Q3	10.00, 26.00	9.00, 27.00	9.00, 27.00
	Min, Max	3.00, 68.00	3.00, 66.00	3.00, 68.00
Swollen joint count (SJC66)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	11.80 (9.50)	11.59 (8.96)	11.70 (9.23)
	Median	9.00	9.00	9.00
	Q1, Q3	6.00, 15.00	6.00, 15.00	6.00, 15.00
	Min, Max	3.00, 58.00	3.00, 52.00	3.00, 58.00
Physician' s global assessment of Disease Activity Numeric Rating Scale (0 - 10 NRS)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	6.72 (1.59)	6.53 (1.63)	6.62 (1.61)
	Median	7.00	7.00	7.00
	Q1, Q3	6.00, 8.00	5.00, 8.00	6.00, 8.00
	Min, Max	1.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
Patient' s assessment of pain (0 - 10 NRS)	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	6.20 (2.05)	6.00 (2.11)	6.10 (2.08)
	Median	6.00	6.00	6.00
	Q1, Q3	5.00, 8.00	5.00, 8.00	5.00, 8.00
	Min, Max	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
Patient' s global assessment of disease activity (0 - 10 NRS)	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	6.61 (2.03)	6.39 (2.01)	6.50 (2.02)
	Median	7.00	6.00	7.00
	Q1, Q3	5.00, 8.00	5.00, 8.00	5.00, 8.00
	Min, Max	0.00, 10.00	1.00, 10.00	0.00, 10.00
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) >= 0.35, n (%)	Yes	312 (87.9)	319 (90.6)	631 (89.3)
	No	39 (11.0)	33 (9.4)	72 (10.2)
	Missing	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.6)
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	1.16 (0.63)	1.12 (0.63)	1.14 (0.63)
	Median	1.13	1.13	1.13
	Q1, Q3	0.75, 1.63	0.63, 1.63	0.63, 1.63
	Min, Max	0.00, 2.75	0.00, 3.00	0.00, 3.00
High sensitivity C-reactive protein (hsCRP)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	11.35 (15.28)	10.65 (15.11)	11.00 (15.19)
	Median	6.98	5.36	5.78
	Q1, Q3	2.87, 14.00	2.45, 11.85	2.61, 13.30
	Min, Max	0.20, 141.00	0.20, 117.00	0.20, 141.00
Categories for hsCRP: equal or below vs. above ULN (2.87 mg/L), n (%)	<=ULN	89 (25.1)	102 (29.0)	191 (27.0)
	> ULN	266 (74.9)	250 (71.0)	516 (73.0)
Body Surface Area (BSA) with Psoriasis, n (%)	< 3%	172 (48.5)	171 (48.6)	343 (48.5)
	>= 3%	183 (51.5)	181 (51.4)	364 (51.5)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Q1: 25%-Quartile, Q3: 75%-Quartile, Min: Minimum, Max: Maximum
Duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis is calculated as (date of first dose of study drug - date of initial diagnosis of PsA collected in CRF + 1) divided by 365.25
Duration of psoriatic arthritis (PsA) symptoms is calculated as (date of first dose of study drug - date of onset of PsA symptoms collected in CRF + 1) divided by 365.25
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.1
Demographic and Baseline Characteristics
(Full Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)	TOTAL (N=707)
Body Surface Area (BSA) with Psoriasis for subjects with BSA-Ps > 0%	n (missing)	329 (0)	327 (0)	656 (0)
	Mean (SD)	8.81 (15.68)	8.79 (14.51)	8.80 (15.09)
	Median	3.00	3.00	3.00
	Q1, Q3	1.00, 7.00	1.00, 9.00	1.00, 8.00
	Min, Max	0.10, 97.00	0.03, 90.00	0.03, 97.00
Static Investigator Global Assessment of Psoriasis (sIGA), n (%)	0	25 (7.0)	26 (7.4)	51 (7.2)
	1	59 (16.6)	54 (15.3)	113 (16.0)
	2	146 (41.1)	148 (42.0)	294 (41.6)
	3	107 (30.1)	108 (30.7)	215 (30.4)
	4	18 (5.1)	16 (4.5)	34 (4.8)
Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score for subjects with >= 3% Body Surface Area (BSA) psoriasis	n (missing)	183 (0)	181 (0)	364 (0)
	Mean (SD)	10.28 (10.29)	9.93 (8.90)	10.11 (9.61)
	Median	7.20	7.00	7.15
	Q1, Q3	3.90, 12.00	3.90, 12.40	3.90, 12.05
	Min, Max	0.10, 70.80	0.10, 53.70	0.10, 70.80
Erythrocyte sedimentation rate (ESR)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	31.48 (20.44)	30.96 (22.19)	31.22 (21.32)
	Median	29.00	26.00	27.00
	Q1, Q3	16.00, 44.00	14.00, 42.00	15.00, 44.00
	Min, Max	0.00, 101.00	1.00, 120.00	0.00, 120.00
Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS)	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	6.32 (1.04)	6.14 (1.02)	6.23 (1.04)
	Median	6.23	6.07	6.13
	Q1, Q3	5.65, 6.94	5.46, 6.84	5.58, 6.88
	Min, Max	2.92, 9.66	3.45, 9.97	2.92, 9.97
Disease Activity In Psoriatic Arthritis (DAPSA) score	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	56.30 (28.79)	54.50 (29.31)	55.40 (29.05)
	Median	49.90	47.29	48.09
	Q1, Q3	37.35, 65.79	35.27, 65.72	36.25, 65.79
	Min, Max	13.13, 213.90	10.87, 239.00	10.87, 239.00
Presence of Dactylitis (LDI > 0), n (%)	Yes	113 (31.8)	99 (28.1)	212 (30.0)
	No	242 (68.2)	253 (71.9)	495 (70.0)
Leeds Dactylitis Index (LDI) for subjects with presence of dactylitis (LDI > 0)	n (missing)	113 (0)	99 (0)	212 (0)
	Mean (SD)	91.25 (109.43)	91.71 (133.24)	91.47 (120.84)
	Median	62.66	50.00	56.23
	Q1, Q3	24.00, 110.89	20.00, 92.58	22.22, 94.43
	Min, Max	10.00, 726.44	10.00, 816.35	10.00, 816.35
Total dactylitis count for subjects with presence of dactylitis (LDI > 0)	n (missing)	113 (0)	99 (0)	212 (0)
	Mean (SD)	3.21 (2.93)	3.03 (3.45)	3.13 (3.18)
	Median	2.00	2.00	2.00
	Q1, Q3	1.00, 4.00	1.00, 3.00	1.00, 4.00
	Min, Max	1.00, 15.00	1.00, 20.00	1.00, 20.00
Presence of enthesitis (total enthesitis count > 0), n (%)	Yes	272 (76.6)	269 (76.4)	541 (76.5)
	No	83 (23.4)	83 (23.6)	166 (23.5)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Q1: 25%-Quartile, Q3: 75%-Quartile, Min: Minimum, Max: Maximum
Duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis is calculated as (date of first dose of study drug - date of initial diagnosis of PsA collected in CRF + 1) divided by 365.25
Duration of psoriatic arthritis (PsA) symptoms is calculated as (date of first dose of study drug - date of onset of PsA symptoms collected in CRF + 1) divided by 365.25
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.1
Demographic and Baseline Characteristics
(Full Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)	TOTAL (N=707)
Total enthesitis count for subjects with presence of enthesitis (total enthesitis count > 0)	n (missing)	272 (0)	269 (0)	541 (0)
	Mean (SD)	5.84 (4.41)	5.52 (4.20)	5.68 (4.30)
	Median	5.00	4.00	4.00
	Q1, Q3	2.00, 8.00	2.00, 8.00	2.00, 8.00
	Min, Max	1.00, 18.00	1.00, 18.00	1.00, 18.00
Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index > 0, n (%)	Yes	268 (75.5)	261 (74.1)	529 (74.8)
	No	87 (24.5)	91 (25.9)	178 (25.2)
Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index for subjects with SPARCC Enthesitis Index > 0	n (missing)	268 (0)	261 (0)	529 (0)
	Mean (SD)	5.34 (3.93)	5.06 (3.72)	5.20 (3.83)
	Median	4.00	4.00	4.00
	Q1, Q3	2.00, 7.00	2.00, 7.00	2.00, 7.00
	Min, Max	1.00, 16.00	1.00, 16.00	1.00, 16.00
Leeds Enthesitis Index (LEI) > 0, n (%)	Yes	221 (62.3)	215 (61.1)	436 (61.7)
	No	134 (37.7)	137 (38.9)	271 (38.3)
Leeds Enthesitis Index (LEI) for subjects with LEI > 0	n (missing)	221 (0)	215 (0)	436 (0)
	Mean (SD)	2.59 (1.52)	2.52 (1.46)	2.56 (1.49)
	Median	2.00	2.00	2.00
	Q1, Q3	1.00, 4.00	1.00, 3.00	1.00, 3.00
	Min, Max	1.00, 6.00	1.00, 6.00	1.00, 6.00
DAS28 [CRP]	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	4.96 (1.05)	4.90 (1.05)	4.93 (1.05)
	Median	4.92	4.84	4.87
	Q1, Q3	4.31, 5.64	4.23, 5.63	4.25, 5.64
	Min, Max	1.86, 8.17	2.01, 8.38	1.86, 8.38
DAS28 [ESR]	n (missing)	350 (5)	352 (0)	702 (5)
	Mean (SD)	5.49 (1.19)	5.44 (1.20)	5.47 (1.19)
	Median	5.54	5.42	5.46
	Q1, Q3	4.68, 6.31	4.68, 6.28	4.68, 6.30
	Min, Max	0.42, 8.74	2.09, 9.03	0.42, 9.03
Presence of Psoriatic Spondylitis, n (%)	Yes	113 (31.8)	102 (29.0)	215 (30.4)
	No	242 (68.2)	250 (71.0)	492 (69.6)
Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) for subjects with presence of psoriatic spondylitis	n (missing)	112 (1)	101 (1)	213 (2)
	Mean (SD)	3.47 (0.94)	3.28 (0.94)	3.38 (0.94)
	Median	3.59	3.35	3.43
	Q1, Q3	2.86, 4.12	2.61, 3.93	2.76, 3.99
	Min, Max	0.36, 6.05	0.93, 5.75	0.36, 6.05
Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) for subjects with presence of psoriatic spondylitis	n (missing)	112 (1)	101 (1)	213 (2)
	Mean (SD)	5.99 (2.05)	5.82 (2.12)	5.91 (2.08)
	Median	6.20	6.00	6.10
	Q1, Q3	4.70, 7.50	4.60, 7.30	4.60, 7.50
	Min, Max	1.20, 9.40	0.00, 9.80	0.00, 9.80

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Q1: 25%-Quartile, Q3: 75%-Quartile, Min: Minimum, Max: Maximum
Duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis is calculated as (date of first dose of study drug - date of initial diagnosis of PsA collected in CRF + 1) divided by 365.25
Duration of psoriatic arthritis (PsA) symptoms is calculated as (date of first dose of study drug - date of onset of PsA symptoms collected in CRF + 1) divided by 365.25
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.1
Demographic and Baseline Characteristics
(Full Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)	TOTAL (N=707)
Morning stiffness (mean of BASDAI Questions 5 and 6)	n (missing)	349 (6)	351 (1)	700 (7)
	Mean (SD)	5.61 (2.55)	5.22 (2.64)	5.41 (2.60)
	Median	6.00	5.00	5.50
	Q1, Q3	4.00, 7.50	3.50, 7.00	3.50, 7.50
	Min, Max	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
Morning stiffness severity 0 - 10 (BASDAI Question 5)	n (missing)	349 (6)	351 (1)	700 (7)
	Mean (SD)	6.19 (2.66)	5.81 (2.78)	6.00 (2.73)
	Median	7.00	6.00	6.00
	Q1, Q3	4.00, 8.00	4.00, 8.00	4.00, 8.00
	Min, Max	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
Morning stiffness duration 0 - 10 (BASDAI Question 6)	n (missing)	349 (6)	351 (1)	700 (7)
	Mean (SD)	5.03 (3.05)	4.62 (3.00)	4.83 (3.03)
	Median	5.00	5.00	5.00
	Q1, Q3	2.00, 7.00	2.00, 6.00	2.00, 7.00
	Min, Max	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue	n (missing)	350 (5)	352 (0)	702 (5)
	Mean (SD)	28.96 (11.98)	29.43 (11.30)	29.20 (11.63)
	Median	29.00	30.00	30.00
	Q1, Q3	19.00, 39.00	20.50, 38.00	20.00, 38.00
	Min, Max	3.00, 52.00	1.00, 52.00	1.00, 52.00
36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Version 2: physical component summary	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	34.76 (7.20)	35.62 (8.10)	35.19 (7.67)
	Median	34.74	35.45	34.85
	Q1, Q3	29.67, 39.57	29.59, 41.09	29.66, 40.25
	Min, Max	16.66, 55.83	15.84, 59.36	15.84, 59.36
36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Version 2: mental component summary	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	44.55 (11.53)	44.88 (10.84)	44.71 (11.18)
	Median	44.61	44.71	44.67
	Q1, Q3	35.60, 53.03	36.72, 52.71	36.49, 52.79
	Min, Max	12.95, 69.80	13.98, 71.25	12.95, 71.25
Short Form 6 dimension (SF-6D) health utility index score	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	0.57 (0.10)	0.58 (0.10)	0.57 (0.10)
	Median	0.57	0.58	0.58
	Q1, Q3	0.50, 0.62	0.53, 0.62	0.52, 0.62
	Min, Max	0.32, 0.89	0.30, 1.00	0.30, 1.00
36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Version 2 sub domain: physical functioning	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	35.82 (9.02)	36.47 (9.72)	36.15 (9.38)
	Median	36.49	36.49	36.49
	Q1, Q3	28.83, 42.23	28.83, 44.15	28.83, 44.15
	Min, Max	19.26, 57.54	19.26, 57.54	19.26, 57.54
36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Version 2 sub domain: role-physical	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	35.90 (7.80)	36.91 (8.65)	36.41 (8.25)
	Median	36.95	36.95	36.95
	Q1, Q3	30.21, 39.19	30.21, 41.44	30.21, 41.44
	Min, Max	21.23, 57.16	21.23, 57.16	21.23, 57.16

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Q1: 25%-Quartile, Q3: 75%-Quartile, Min: Minimum, Max: Maximum
Duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis is calculated as (date of first dose of study drug - date of initial diagnosis of PsA collected in CRF + 1) divided by 365.25
Duration of psoriatic arthritis (PsA) symptoms is calculated as (date of first dose of study drug - date of onset of PsA symptoms collected in CRF + 1) divided by 365.25
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.1
Demographic and Baseline Characteristics
(Full Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)	TOTAL (N=707)
36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Version 2 sub domain: bodily pain	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	35.48 (6.92)	36.37 (7.23)	35.92 (7.08)
	Median	34.58	38.21	34.58
	Q1, Q3	30.55, 38.21	30.55, 38.21	30.55, 38.21
	Min, Max	21.68, 62.00	21.68, 62.00	21.68, 62.00
36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Version 2 sub domain: general health	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	38.57 (8.49)	38.51 (7.86)	38.54 (8.17)
	Median	37.97	37.97	37.97
	Q1, Q3	33.22, 43.68	33.22, 43.68	33.22, 43.68
	Min, Max	18.95, 65.07	18.95, 57.94	18.95, 65.07
36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Version 2 sub domain: vitality	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	42.04 (9.76)	42.65 (9.51)	42.34 (9.63)
	Median	40.72	43.69	40.72
	Q1, Q3	34.77, 49.63	37.74, 49.63	34.77, 49.63
	Min, Max	22.89, 67.45	22.89, 67.45	22.89, 67.45
36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Version 2 sub domain: social functioning	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	39.84 (10.41)	41.56 (9.72)	40.70 (10.10)
	Median	37.29	42.30	42.30
	Q1, Q3	32.27, 47.31	37.29, 47.31	32.27, 47.31
	Min, Max	17.23, 57.34	17.23, 57.34	17.23, 57.34
36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Version 2 sub domain: role-emotional	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	41.05 (11.13)	41.03 (11.27)	41.04 (11.19)
	Median	42.24	42.24	42.24
	Q1, Q3	35.28, 49.20	35.28, 49.20	35.28, 49.20
	Min, Max	14.39, 56.17	14.39, 56.17	14.39, 56.17
36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Version 2 sub domain: mental health	n (missing)	351 (4)	352 (0)	703 (4)
	Mean (SD)	42.68 (10.83)	42.87 (10.43)	42.77 (10.63)
	Median	43.02	43.02	43.02
	Q1, Q3	35.17, 50.87	35.17, 50.87	35.17, 50.87
	Min, Max	14.24, 63.95	11.63, 63.95	11.63, 63.95
EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) index score	n (missing)	349 (6)	351 (1)	700 (7)
	Mean (SD)	0.59 (0.25)	0.62 (0.24)	0.60 (0.25)
	Median	0.67	0.67	0.67
	Q1, Q3	0.43, 0.76	0.47, 0.78	0.45, 0.78
	Min, Max	-0.15, 1.00	-0.17, 1.00	-0.17, 1.00
EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) VAS score	n (missing)	349 (6)	351 (1)	700 (7)
	Mean (SD)	53.53 (21.67)	53.62 (21.15)	53.57 (21.40)
	Median	51.00	51.00	51.00
	Q1, Q3	38.00, 70.00	40.00, 70.00	40.00, 70.00
	Min, Max	0.00, 100.00	0.00, 100.00	0.00, 100.00
Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS)	n (missing)	350 (5)	352 (0)	702 (5)
	Mean (SD)	45.77 (27.30)	43.38 (25.31)	44.58 (26.33)
	Median	45.00	41.00	43.00
	Q1, Q3	22.00, 67.00	23.50, 61.50	23.00, 64.00
	Min, Max	0.00, 110.00	0.00, 108.00	0.00, 110.00
Duration of PsA diagnosis, n (%)	<= 5 years	216 (60.8)	216 (61.4)	432 (61.1)
	> 5 - <= 10 years	68 (19.2)	81 (23.0)	149 (21.1)
	> 10 years	71 (20.0)	55 (15.6)	126 (17.8)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Q1: 25%-Quartile, Q3: 75%-Quartile, Min: Minimum, Max: Maximum
Duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis is calculated as (date of first dose of study drug - date of initial diagnosis of PsA collected in CRF + 1) divided by 365.25
Duration of psoriatic arthritis (PsA) symptoms is calculated as (date of first dose of study drug - date of onset of PsA symptoms collected in CRF + 1) divided by 365.25
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.1
Demographic and Baseline Characteristics
(Full Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)	TOTAL (N=707)
Duration of PsA Diagnosis (years)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	6.20 (7.51)	5.66 (6.82)	5.93 (7.17)
	Median	3.41	3.41	3.41
	Q1, Q3	1.10, 7.78	1.09, 7.44	1.10, 7.56
	Min, Max	0.19, 41.02	0.09, 40.89	0.09, 41.02
Duration of PsA Symptoms (years)	n (missing)	355 (0)	351 (1)	706 (1)
	Mean (SD)	9.15 (8.75)	8.70 (8.50)	8.93 (8.62)
	Median	6.53	5.80	6.05
	Q1, Q3	2.89, 12.56	2.75, 11.23	2.85, 12.13
	Min, Max	0.56, 44.38	0.56, 55.27	0.56, 55.27
Rheumatoid Factor (RF) status, n (%)	Positive	12 (3.4)	10 (2.8)	22 (3.1)
	Negative	343 (96.6)	342 (97.2)	685 (96.9)
Anti-CCP status, n (%)	Positive	9 (2.5)	8 (2.3)	17 (2.4)
	Negative	345 (97.2)	344 (97.7)	689 (97.5)
	Missing	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Number of prior non-biologic DMARDs, n (%)	0	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
	1	260 (73.2)	265 (75.3)	525 (74.3)
	2	68 (19.2)	69 (19.6)	137 (19.4)
	>=3	26 (7.3)	16 (4.5)	42 (5.9)
Current use of non-biologic DMARDs, n (%)	Yes	279 (78.6)	269 (76.4)	548 (77.5)
	No	76 (21.4)	83 (23.6)	159 (22.5)
Concomitant non-biologic DMARD at baseline, n (%)	Monotherapy	76 (21.4)	83 (23.6)	159 (22.5)
	MTX alone	279 (78.6)	269 (76.4)	548 (77.5)
Current NSAID use at baseline, n (%)	Yes	214 (60.3)	224 (63.6)	438 (62.0)
	No	141 (39.7)	128 (36.4)	269 (38.0)
Current Corticosteroid use at baseline, n (%)	Yes	59 (16.6)	61 (17.3)	120 (17.0)
	No	296 (83.4)	291 (82.7)	587 (83.0)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Q1: 25%-Quartile, Q3: 75%-Quartile, Min: Minimum, Max: Maximum
Duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis is calculated as (date of first dose of study drug - date of initial diagnosis of PsA collected in CRF + 1) divided by 365.25
Duration of psoriatic arthritis (PsA) symptoms is calculated as (date of first dose of study drug - date of onset of PsA symptoms collected in CRF + 1) divided by 365.25
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.2
Subject Disposition
(Full Analysis Set)

Status	ABT-494 15 mg QD(N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n (%)	TOTAL(N=707) n (%)
Completed Study through Week 56	318 (89.6)	305 (86.6)	623 (88.1)
Prematurely Discontinued Study by Week 56	37 (10.4)	47 (13.4)	84 (11.9)
Adverse Event	6 (1.7)	9 (2.6)	15 (2.1)
Withdrew Consent	19 (5.4)	24 (6.8)	43 (6.1)
Lost to Follow-Up	7 (2.0)	3 (0.9)	10 (1.4)
Lack of Efficacy	0 (0.0)	6 (1.7)	6 (0.8)
COVID-19 Logistical Restrictions	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Other	4 (1.1)	5 (1.4)	9 (1.3)
Completed Study Drug through Week 56	305 (85.9)	291 (82.7)	596 (84.3)
Prematurely Discontinued Study Drug by Week 56	50 (14.1)	61 (17.3)	111 (15.7)
Adverse Event	15 (4.2)	21 (6.0)	36 (5.1)
Withdrew Consent	18 (5.1)	16 (4.5)	34 (4.8)
Lost to Follow-Up	7 (2.0)	3 (0.9)	10 (1.4)
Lack of Efficacy	6 (1.7)	16 (4.5)	22 (3.1)
Other	4 (1.1)	5 (1.4)	9 (1.3)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing status
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.3
Duration of Study and Treatment and Endpoint Observation time at Week 56
(Full Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)	TOTAL (N=707)
Study duration at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	351 (1)	706 (1)
	Mean (SD)	51.73 (12.84)	50.68 (13.57)	51.21 (13.21)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.29	55.71, 56.29
	Min, Max	0.29, 68.00	0.29, 62.14	0.29, 68.00
Treatment duration at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	51.54 (12.82)	50.77 (13.01)	51.16 (12.91)
	Median	56.000	56.000	56.000
	Q1, Q3	55.57, 56.14	55.86, 56.14	55.71, 56.14
	Min, Max	0.14, 67.86	2.00, 62.14	0.14, 67.86
Observation time for Safety at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	52.32 (11.60)	52.37 (10.37)	52.34 (11.00)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.29	55.71, 56.29
	Min, Max	4.43, 68.00	10.14, 67.43	4.43, 68.00
Disease Activity Score based on CRP: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	51.66 (12.12)	51.49 (11.70)	51.57 (11.90)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.43, 56.29	55.43, 56.14	55.43, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00
Minimum Disease Activity for PsA: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	351 (4)	350 (2)	701 (6)
	Mean (SD)	52.69 (10.74)	51.75 (11.29)	52.22 (11.02)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	2.00, 59.14	2.14, 61.00	2.00, 61.00
ACR20: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	350 (5)	351 (1)	701 (6)
	Mean (SD)	52.70 (10.83)	51.85 (11.27)	52.27 (11.05)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	2.00, 59.14	2.14, 61.00	2.00, 61.00
ACR50: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	350 (5)	351 (1)	701 (6)
	Mean (SD)	52.70 (10.71)	51.89 (11.27)	52.30 (10.99)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	2.00, 59.14	2.14, 61.00	2.00, 61.00
ACR70: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	351 (4)	351 (1)	702 (5)
	Mean (SD)	52.89 (10.41)	52.00 (11.25)	52.45 (10.84)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	2.14, 59.14	2.14, 61.00	2.14, 61.00
Disease Activity Score based on ESR: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	52.28 (11.82)	51.64 (11.69)	51.96 (11.75)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.57, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Q1: 25%-Quartile, Q3: 75%-Quartile, Min: Minimum, Max: Maximum
Study duration at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - minimum(date of week 56 visit, date of end of study) + 1) divided by 7
Treatment duration of ABT-494 15 mg QD at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 1) divided by 7
Treatment duration of ADA 40 mg EOW at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 14) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for patients completed Period 1 is calculated as (date of first dose of study drug - date of week 56 visit + 1) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for ABT-494 15 mg QD patients who discontinued treatment is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 30) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for ADA 40 mg EOW patients discontinued treatment is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 70) divided by 7
Observation time for endpoints at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last non-missing evaluation on or before week 56 + 1) divided by 7
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.3
Duration of Study and Treatment and Endpoint Observation time at Week 56
(Full Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)	TOTAL (N=707)
Modified Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) response: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	350 (5)	351 (1)	701 (6)
	Mean (SD)	52.67 (10.92)	51.87 (11.29)	52.27 (11.11)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	2.00, 59.14	2.14, 61.00	2.00, 61.00
Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS): Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	50.99 (12.90)	50.95 (12.43)	50.97 (12.66)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.43, 56.29	55.43, 56.14	55.43, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00
Disease Activity In Psoriatic Arthritis (DAPSA) score: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	51.66 (12.12)	51.49 (11.70)	51.57 (11.90)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.43, 56.29	55.43, 56.14	55.43, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00
Tender joint count (TJC68): Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	52.48 (11.73)	51.72 (11.62)	52.10 (11.67)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 62.00	0.14, 61.00	0.14, 62.00
Swollen joint count (SJC66): Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	52.48 (11.73)	51.72 (11.62)	52.10 (11.67)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 62.00	0.14, 61.00	0.14, 62.00
Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75 response for subjects with >= 3% BSA psoriasis at baseline: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	179 (176)	181 (171)	360 (347)
	Mean (SD)	53.13 (9.68)	52.46 (9.87)	52.79 (9.77)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.71, 56.14	55.86, 56.29
	Min, Max	4.71, 62.00	2.14, 61.00	2.14, 62.00
Psoriasis Area Severity Index (PASI) 90 response for subjects with >= 3% BSA psoriasis at baseline: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	179 (176)	181 (171)	360 (347)
	Mean (SD)	53.13 (9.68)	52.46 (9.87)	52.79 (9.77)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.71, 56.14	55.86, 56.29
	Min, Max	4.71, 62.00	2.14, 61.00	2.14, 62.00
Psoriasis Area Severity Index (PASI) 100 response for subjects with >= 3% BSA psoriasis at baseline: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	179 (176)	181 (171)	360 (347)
	Mean (SD)	53.13 (9.68)	52.46 (9.87)	52.79 (9.77)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.71, 56.14	55.86, 56.29
	Min, Max	4.71, 62.00	2.14, 61.00	2.14, 62.00

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Q1: 25%-Quartile, Q3: 75%-Quartile, Min: Minimum, Max: Maximum
Study duration at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - minimum(date of week 56 visit, date of end of study) + 1) divided by 7
Treatment duration of ABT-494 15 mg QD at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 1) divided by 7
Treatment duration of ADA 40 mg EOW at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 14) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for patients completed Period 1 is calculated as (date of first dose of study drug - date of week 56 visit + 1) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for ABT-494 15 mg QD patients who discontinued treatment is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 30) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for ADA 40 mg EOW patients discontinued treatment is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 70) divided by 7
Observation time for endpoints at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last non-missing evaluation on or before week 56 + 1) divided by 7
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.3
Duration of Study and Treatment and Endpoint Observation time at Week 56
(Full Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)	TOTAL (N=707)
Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS): Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	52.01 (12.43)	51.59 (12.11)	51.80 (12.26)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00
Leeds Dactylitis Index (LDI) for subjects with baseline presence of dactylitis (LDI > 0): Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	113 (242)	99 (253)	212 (495)
	Mean (SD)	52.55 (11.81)	52.47 (10.40)	52.51 (11.15)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.86, 56.14	55.86, 56.21
	Min, Max	0.14, 62.00	0.14, 57.71	0.14, 62.00
Leeds Enthesitis Index (LEI) for subjects with baseline presence of enthesitis (LEI > 0): Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	221 (134)	215 (137)	436 (271)
	Mean (SD)	51.26 (13.48)	50.91 (12.32)	51.09 (12.91)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 58.14	0.14, 59.14
Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index for subjects with baseline SPARCC enthesitis index > 0: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	268 (87)	261 (91)	529 (178)
	Mean (SD)	51.76 (12.70)	51.40 (11.84)	51.58 (12.27)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.71, 56.14	55.86, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00
Total enthesitis count for subjects with baseline total enthesitis count > 0: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	272 (83)	269 (83)	541 (166)
	Mean (SD)	51.83 (12.62)	51.39 (11.88)	51.61 (12.25)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00
Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) for subjects with presence of psoriatic spondylitis at baseline: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	112 (243)	101 (251)	213 (494)
	Mean (SD)	51.08 (12.79)	51.37 (12.04)	51.22 (12.41)
	Median	56.143	56.000	56.143
	Q1, Q3	55.64, 56.29	55.29, 56.29	55.29, 56.29
	Min, Max	0.14, 58.71	0.14, 61.00	0.14, 61.00
Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) for subjects with presence of psoriatic spondylitis at baseline: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	113 (242)	102 (250)	215 (492)
	Mean (SD)	50.40 (13.01)	50.76 (12.22)	50.57 (12.61)
	Median	56.143	56.000	56.143
	Q1, Q3	55.29, 56.29	55.14, 56.14	55.14, 56.29
	Min, Max	0.14, 58.71	0.14, 61.00	0.14, 61.00
Health Assessment Questionnaire Disability Index: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	52.44 (11.67)	51.90 (11.57)	52.17 (11.61)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Q1: 25%-Quartile, Q3: 75%-Quartile, Min: Minimum, Max: Maximum
Study duration at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - minimum(date of week 56 visit, date of end of study) + 1) divided by 7
Treatment duration of ABT-494 15 mg QD at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 1) divided by 7
Treatment duration of ADA 40 mg EOW at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 14) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for patients completed Period 1 is calculated as (date of first dose of study drug - date of week 56 visit + 1) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for ABT-494 15 mg QD patients who discontinued treatment is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 30) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for ADA 40 mg EOW patients discontinued treatment is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 70) divided by 7
Observation time for endpoints at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last non-missing evaluation on or before week 56 + 1) divided by 7
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.3
Duration of Study and Treatment and Endpoint Observation time at Week 56
(Full Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)	TOTAL (N=707)
Morning stiffness: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	349 (6)	351 (1)	700 (7)
	Mean (SD)	52.00 (12.46)	51.56 (12.15)	51.78 (12.30)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00
Morning stiffness severity 0 - 10: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	349 (6)	351 (1)	700 (7)
	Mean (SD)	52.00 (12.46)	51.56 (12.15)	51.78 (12.30)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00
Morning stiffness duration 0 - 10: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	349 (6)	351 (1)	700 (7)
	Mean (SD)	52.00 (12.46)	51.56 (12.15)	51.78 (12.30)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00
Patient' s Assessment of Pain NRS: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	52.44 (11.67)	51.97 (11.53)	52.20 (11.60)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00
FACIT-Fatigue Questionnaire: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	52.02 (12.39)	51.57 (12.14)	51.79 (12.26)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00
Patient' s global assessment of disease activity (0 - 10 NRS): Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	52.44 (11.67)	51.97 (11.53)	52.20 (11.60)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00
Physician' s global assessment of Disease Activity Numeric Rating Scale (0 - 10 NRS): Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	52.55 (11.72)	51.77 (11.62)	52.16 (11.67)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 62.00	0.14, 61.00	0.14, 62.00
EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) VAS score: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	52.02 (12.39)	51.51 (12.17)	51.76 (12.27)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Q1: 25%-Quartile, Q3: 75%-Quartile, Min: Minimum, Max: Maximum
Study duration at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - minimum(date of week 56 visit, date of end of study) + 1) divided by 7
Treatment duration of ABT-494 15 mg QD at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 1) divided by 7
Treatment duration of ADA 40 mg EOW at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 14) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for patients completed Period 1 is calculated as (date of first dose of study drug - date of week 56 visit + 1) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for ABT-494 15 mg QD patients who discontinued treatment is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 30) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for ADA 40 mg EOW patients discontinued treatment is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 70) divided by 7
Observation time for endpoints at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last non-missing evaluation on or before week 56 + 1) divided by 7
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.3
Duration of Study and Treatment and Endpoint Observation time at Week 56
(Full Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)	TOTAL (N=707)
36-Item Short Form Health Survey (SF-36) physical component summary: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	52.02 (12.39)	51.57 (12.14)	51.79 (12.26)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00
36-Item Short Form Health Survey (SF-36) mental component summary: Observation time at Week 56 (Weeks)	n (missing)	355 (0)	352 (0)	707 (0)
	Mean (SD)	52.02 (12.39)	51.57 (12.14)	51.79 (12.26)
	Median	56.143	56.143	56.143
	Q1, Q3	55.86, 56.29	55.57, 56.14	55.71, 56.29
	Min, Max	0.14, 59.14	0.14, 61.00	0.14, 61.00

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Q1: 25%-Quartile, Q3: 75%-Quartile, Min: Minimum, Max: Maximum
Study duration at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - minimum(date of week 56 visit, date of end of study) + 1) divided by 7
Treatment duration of ABT-494 15 mg QD at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 1) divided by 7
Treatment duration of ADA 40 mg EOW at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 14) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for patients completed Period 1 is calculated as (date of first dose of study drug - date of week 56 visit + 1) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for ABT-494 15 mg QD patients who discontinued treatment is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 30) divided by 7
Observation time for Safety at Week 56 for ADA 40 mg EOW patients discontinued treatment is calculated as (date of first dose of study drug - date of last dose on or before week 56 + 70) divided by 7
Observation time for endpoints at Week 56 is calculated as (date of first dose of study drug - date of last non-missing evaluation on or before week 56 + 1) divided by 7
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 1.4
Rescue Therapy
(Full Analysis Set)

Status	ABT-494 15 mg QD(N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n (%)	TOTAL(N=707) n (%)
Met Rescue Criteria	27 (7.6)	36 (10.2)	63 (8.9)
Met Rescue Criteria and Prematurely Discontinued Study Drug by Week 56 afterwards	5 (1.4)	13 (3.7)	18 (2.5)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing status
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.1.1
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS)
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)				ADA 40 mg EOW(N=352)			
	Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
Visit	n	n_miss (%) Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	n_miss (%) Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	350	5 (1.4) 45.77 (27.30)			352	0 (0.0) 43.38 (25.31)		
Week 16	342	13 (3.7) 18.14 (18.17)	337	-27.54 (27.05)	344	8 (2.3) 20.24 (19.40)	344	-23.26 (25.45)
Week 24	330	25 (7.0) 14.65 (16.55)	326	-31.90 (26.44)	331	21 (6.0) 17.95 (19.99)	331	-25.36 (27.29)
Week 36	327	28 (7.9) 13.58 (15.99)	322	-32.46 (26.64)	327	25 (7.1) 16.49 (18.18)	327	-26.57 (26.26)
Week 56	313	42 (11.8) 13.00 (15.97)	309	-32.89 (26.20)	301	51 (14.5) 16.24 (18.76)	301	-26.94 (27.53)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, n_miss: Number of subjects with missing values, SD: Standard Deviation
Imputation Method: As Observed (AO). This data handling will not impute values for missing evaluations. Subjects without an evaluation on a scheduled visit will be excluded from the analysis for that visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.1.2
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - Morning stiffness score
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)				ADA 40 mg EOW(N=352)			
	Value at Visit			Change from Baseline	Value at Visit			Change from Baseline
Visit	n	n_miss (%)	Mean (SD)	n Mean (SD)	n	n_miss (%)	Mean (SD)	n Mean (SD)
Baseline	349	6 (1.7)	5.61 (2.55)		351	1 (0.3)	5.22 (2.64)	
Week 12	338	17 (4.8)	2.96 (2.26)	338 -2.65 (2.58)	345	7 (2.0)	3.18 (2.25)	345 -2.02 (2.69)
Week 24	324	31 (8.7)	2.39 (2.22)	324 -3.23 (2.76)	330	22 (6.3)	2.75 (2.30)	330 -2.53 (2.81)
Week 36	321	34 (9.6)	2.09 (2.09)	321 -3.50 (2.76)	326	26 (7.4)	2.46 (2.22)	326 -2.76 (2.79)
Week 56	308	47 (13.2)	1.99 (2.06)	308 -3.56 (2.82)	300	52 (14.8)	2.49 (2.28)	300 -2.70 (2.87)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, n_miss: Number of subjects with missing values, SD: Standard Deviation
Imputation Method: As Observed (AO). This data handling will not impute values for missing evaluations. Subjects without an evaluation on a scheduled visit will be excluded from the analysis for that visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.1.3
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - Morning stiffness severity 0 - 10
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)				ADA 40 mg EOW(N=352)			
	Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
Visit	n	n_miss (%) Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	n_miss (%) Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	349	6 (1.7) 6.19 (2.66)			351	1 (0.3) 5.81 (2.78)		
Week 12	338	17 (4.8) 3.34 (2.57)	338	-2.85 (2.75)	345	7 (2.0) 3.59 (2.50)	345	-2.23 (2.93)
Week 24	324	31 (8.7) 2.61 (2.45)	324	-3.60 (2.95)	330	22 (6.3) 3.09 (2.63)	330	-2.78 (3.14)
Week 36	321	34 (9.6) 2.21 (2.21)	321	-3.96 (2.82)	326	26 (7.4) 2.69 (2.51)	326	-3.15 (3.07)
Week 56	308	47 (13.2) 2.16 (2.30)	308	-3.95 (3.00)	300	52 (14.8) 2.73 (2.52)	300	-3.07 (3.21)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, n_miss: Number of subjects with missing values, SD: Standard Deviation
Imputation Method: As Observed (AO). This data handling will not impute values for missing evaluations. Subjects without an evaluation on a scheduled visit will be excluded from the analysis for that visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.1.4
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - Morning stiffness duration 0 - 10
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)				ADA 40 mg EOW(N=352)			
	Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
Visit	n	n_miss (%) Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	n_miss (%) Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	349	6 (1.7) 5.03 (3.05)			351	1 (0.3) 4.62 (3.00)		
Week 12	338	17 (4.8) 2.58 (2.30)	338	-2.46 (3.04)	345	7 (2.0) 2.76 (2.42)	345	-1.82 (3.06)
Week 24	324	31 (8.7) 2.16 (2.31)	324	-2.86 (3.18)	330	22 (6.3) 2.41 (2.33)	330	-2.27 (3.05)
Week 36	321	34 (9.6) 1.97 (2.21)	321	-3.04 (3.28)	326	26 (7.4) 2.23 (2.19)	326	-2.37 (3.03)
Week 56	308	47 (13.2) 1.81 (2.10)	308	-3.16 (3.26)	300	52 (14.8) 2.24 (2.38)	300	-2.33 (3.15)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, n_miss: Number of subjects with missing values, SD: Standard Deviation
Imputation Method: As Observed (AO). This data handling will not impute values for missing evaluations. Subjects without an evaluation on a scheduled visit will be excluded from the analysis for that visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.1.5
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - Patient´s Assessment of Pain NRS
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)					ADA 40 mg EOW(N=352)				
	Value at Visit			Change from Baseline		Value at Visit			Change from Baseline	
Visit	n	n_miss (%)	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	n_miss (%)	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	351	4 (1.1)	6.20 (2.05)			352	0 (0.0)	6.00 (2.11)		
Week 2	343	12 (3.4)	4.91 (2.09)	340	-1.29 (1.79)	347	5 (1.4)	4.56 (2.20)	347	-1.44 (1.96)
Week 4	347	8 (2.3)	4.46 (2.12)	343	-1.78 (2.12)	345	7 (2.0)	4.19 (2.23)	345	-1.79 (2.19)
Week 8	343	12 (3.4)	3.97 (2.29)	339	-2.25 (2.34)	345	7 (2.0)	3.85 (2.33)	345	-2.14 (2.38)
Week 12	341	14 (3.9)	3.82 (2.43)	337	-2.39 (2.59)	338	14 (4.0)	3.61 (2.24)	338	-2.37 (2.41)
Week 16	337	18 (5.1)	3.42 (2.30)	333	-2.78 (2.58)	337	15 (4.3)	3.53 (2.29)	337	-2.47 (2.45)
Week 20	337	18 (5.1)	3.09 (2.28)	333	-3.15 (2.51)	337	15 (4.3)	3.45 (2.46)	337	-2.55 (2.57)
Week 24	328	27 (7.6)	3.06 (2.38)	325	-3.24 (2.60)	329	23 (6.5)	3.23 (2.35)	329	-2.78 (2.54)
Week 28	329	26 (7.3)	2.82 (2.29)	326	-3.44 (2.50)	327	25 (7.1)	3.09 (2.39)	327	-2.90 (2.58)
Week 32	323	32 (9.0)	2.82 (2.29)	320	-3.40 (2.52)	321	31 (8.8)	2.96 (2.20)	321	-3.00 (2.43)
Week 36	325	30 (8.5)	2.68 (2.22)	321	-3.54 (2.56)	325	27 (7.7)	3.06 (2.34)	325	-2.95 (2.54)
Week 44	314	41 (11.5)	2.55 (2.25)	310	-3.62 (2.66)	308	44 (12.5)	3.03 (2.43)	308	-2.97 (2.64)
Week 56	313	42 (11.8)	2.51 (2.19)	310	-3.66 (2.67)	299	53 (15.1)	2.94 (2.42)	299	-3.01 (2.79)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: As Observed (AO). This data handling will not impute values for missing evaluations. Subjects without an evaluation on a scheduled visit will be excluded from the analysis for that visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.1.6
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - Patient´s global assessment of disease activity (0 - 10 NRS)
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)					ADA 40 mg EOW(N=352)				
	Value at Visit			Change from Baseline		Value at Visit			Change from Baseline	
Visit	n	n_miss (%)	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	n_miss (%)	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	351	4 (1.1)	6.61 (2.03)			352	0 (0.0)	6.39 (2.01)		
Week 2	343	12 (3.4)	5.07 (2.09)	340	-1.55 (1.94)	347	5 (1.4)	4.70 (2.11)	347	-1.71 (2.00)
Week 4	347	8 (2.3)	4.59 (2.06)	343	-2.04 (2.17)	345	7 (2.0)	4.34 (2.16)	345	-2.04 (2.11)
Week 8	343	12 (3.4)	3.95 (2.24)	339	-2.66 (2.33)	345	7 (2.0)	3.90 (2.29)	345	-2.50 (2.41)
Week 12	341	14 (3.9)	3.85 (2.33)	337	-2.77 (2.48)	338	14 (4.0)	3.71 (2.17)	338	-2.67 (2.45)
Week 16	337	18 (5.1)	3.48 (2.25)	333	-3.14 (2.51)	337	15 (4.3)	3.64 (2.25)	337	-2.75 (2.54)
Week 20	337	18 (5.1)	3.15 (2.25)	333	-3.48 (2.52)	337	15 (4.3)	3.43 (2.38)	337	-2.96 (2.64)
Week 24	328	27 (7.6)	3.14 (2.33)	325	-3.56 (2.52)	329	23 (6.5)	3.34 (2.34)	329	-3.03 (2.71)
Week 28	329	26 (7.3)	2.93 (2.27)	326	-3.68 (2.50)	327	25 (7.1)	3.21 (2.39)	327	-3.15 (2.75)
Week 32	323	32 (9.0)	2.87 (2.26)	320	-3.71 (2.50)	321	31 (8.8)	3.04 (2.21)	321	-3.31 (2.55)
Week 36	325	30 (8.5)	2.72 (2.15)	321	-3.88 (2.54)	325	27 (7.7)	3.13 (2.32)	325	-3.25 (2.63)
Week 44	314	41 (11.5)	2.64 (2.12)	310	-3.93 (2.51)	308	44 (12.5)	3.13 (2.27)	308	-3.25 (2.62)
Week 56	313	42 (11.8)	2.59 (2.23)	310	-3.96 (2.64)	299	53 (15.1)	3.04 (2.39)	299	-3.29 (2.76)

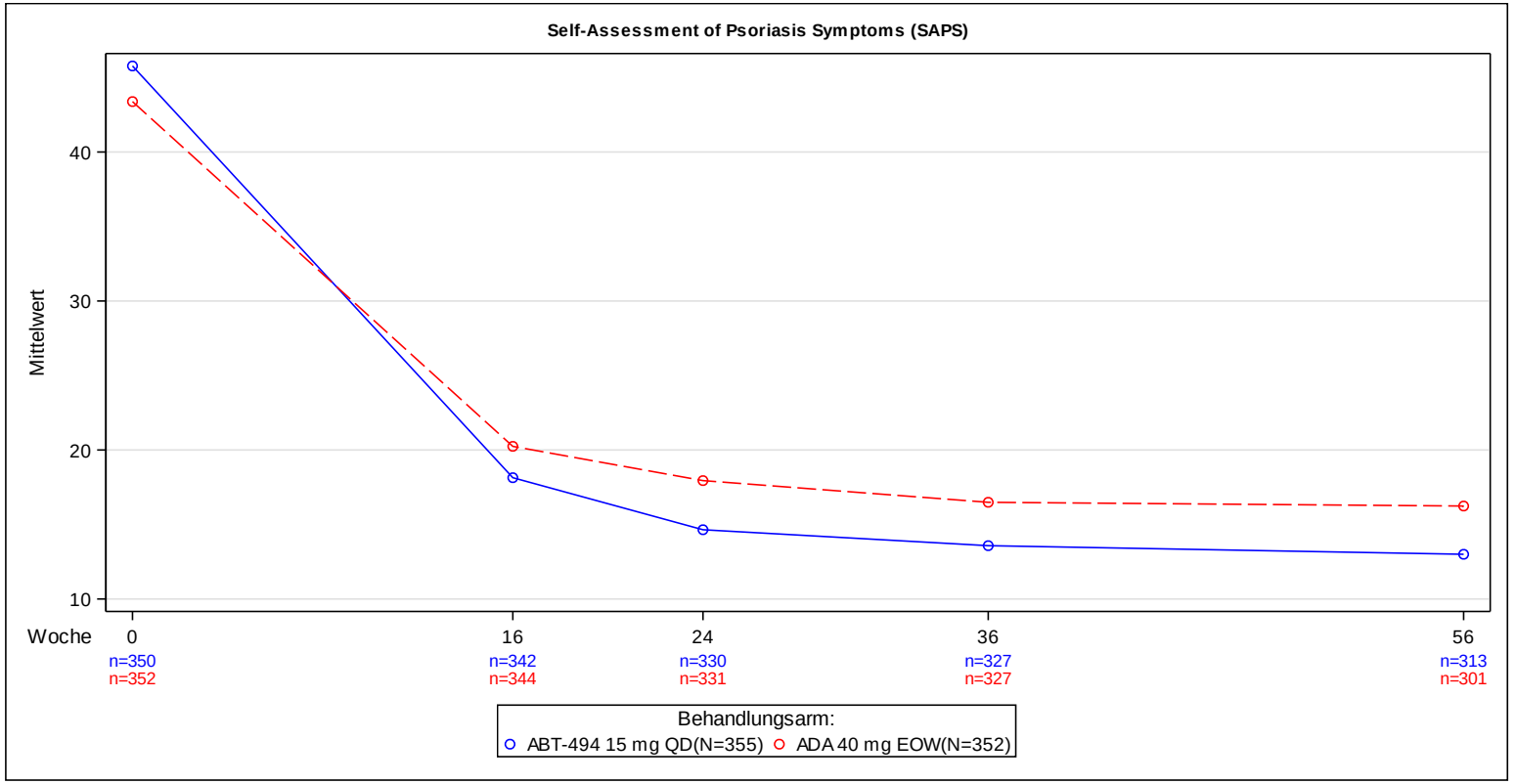
N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: As Observed (AO). This data handling will not impute values for missing evaluations. Subjects without an evaluation on a scheduled visit will be excluded from the analysis for that visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.1.7
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values and Change from Baseline - EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) VAS score
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)				ADA 40 mg EOW(N=352)			
	Value at Visit		Change from Baseline		Value at Visit		Change from Baseline	
Visit	n	n_miss (%) Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	n_miss (%) Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	349	6 (1.7) 53.53 (21.67)			351	1 (0.3) 53.62 (21.15)		
Week 12	344	11 (3.1) 67.06 (20.41)	338	13.68 (27.40)	345	7 (2.0) 67.27 (19.46)	344	13.64 (23.91)
Week 24	329	26 (7.3) 70.44 (20.20)	324	17.21 (26.69)	331	21 (6.0) 68.29 (21.36)	330	14.65 (25.09)
Week 36	327	28 (7.9) 73.51 (20.66)	321	20.94 (27.33)	327	25 (7.1) 70.51 (20.03)	326	16.34 (24.29)
Week 56	313	42 (11.8) 76.45 (17.19)	308	23.01 (26.73)	300	52 (14.8) 72.00 (20.33)	299	17.43 (25.61)

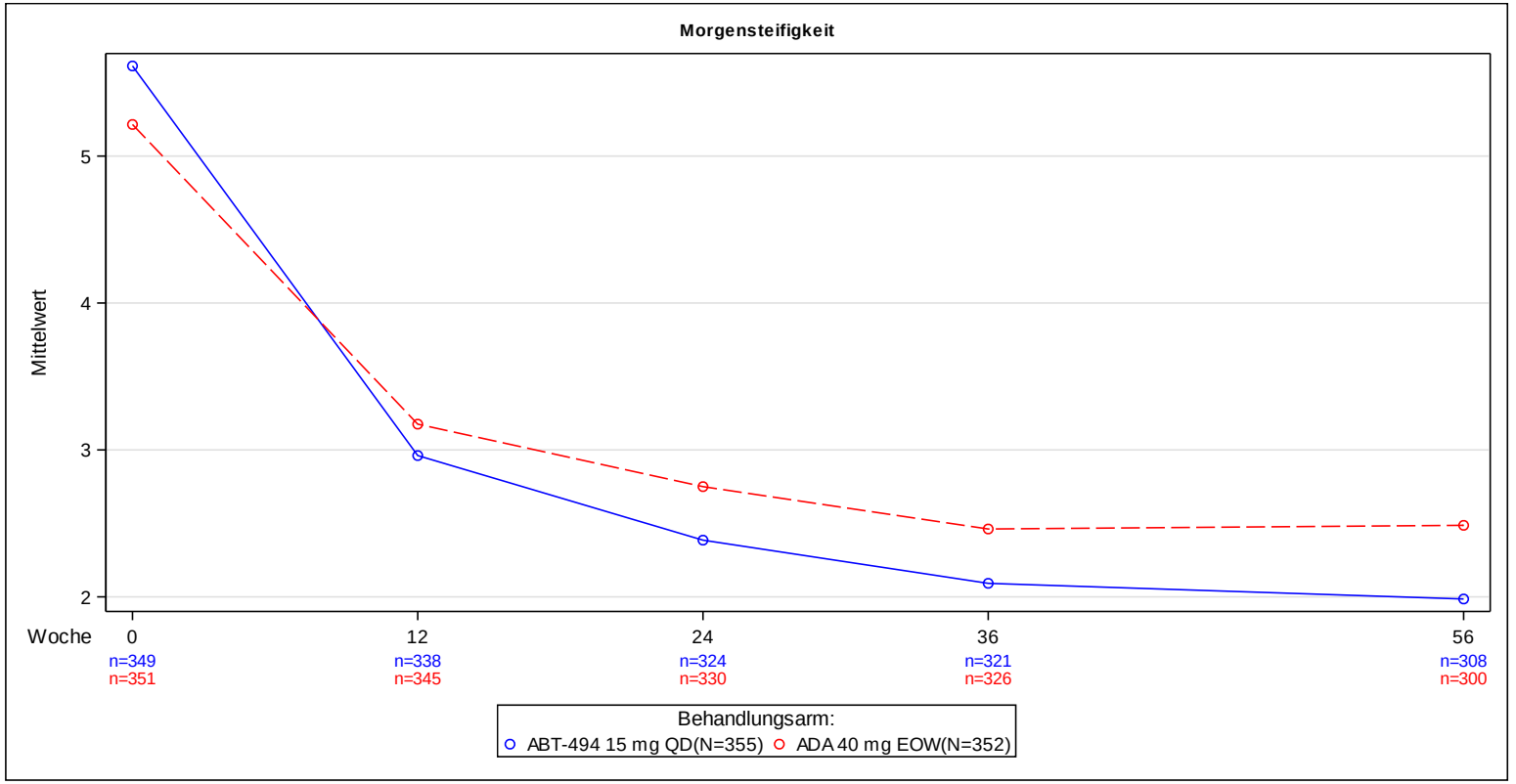
N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, n_miss: Number of subjects with missing values, SD: Standard Deviation
Imputation Method: As Observed (AO). This data handling will not impute values for missing evaluations. Subjects without an evaluation on a scheduled visit will be excluded from the analysis for that visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Figure 2.2.1
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS)
(Full Analysis Set)



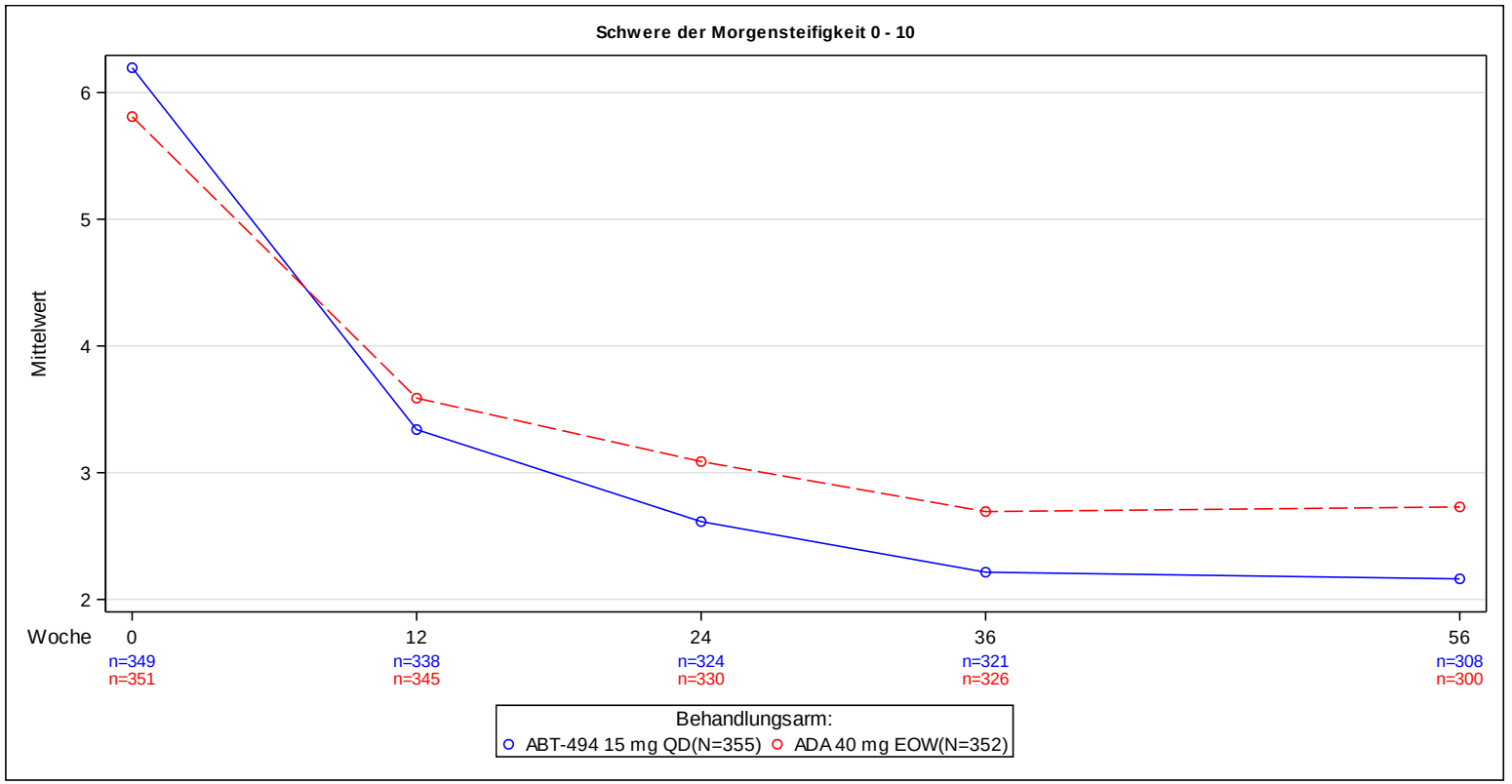
N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Figure 2.2.2
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - Morning stiffness score
(Full Analysis Set)



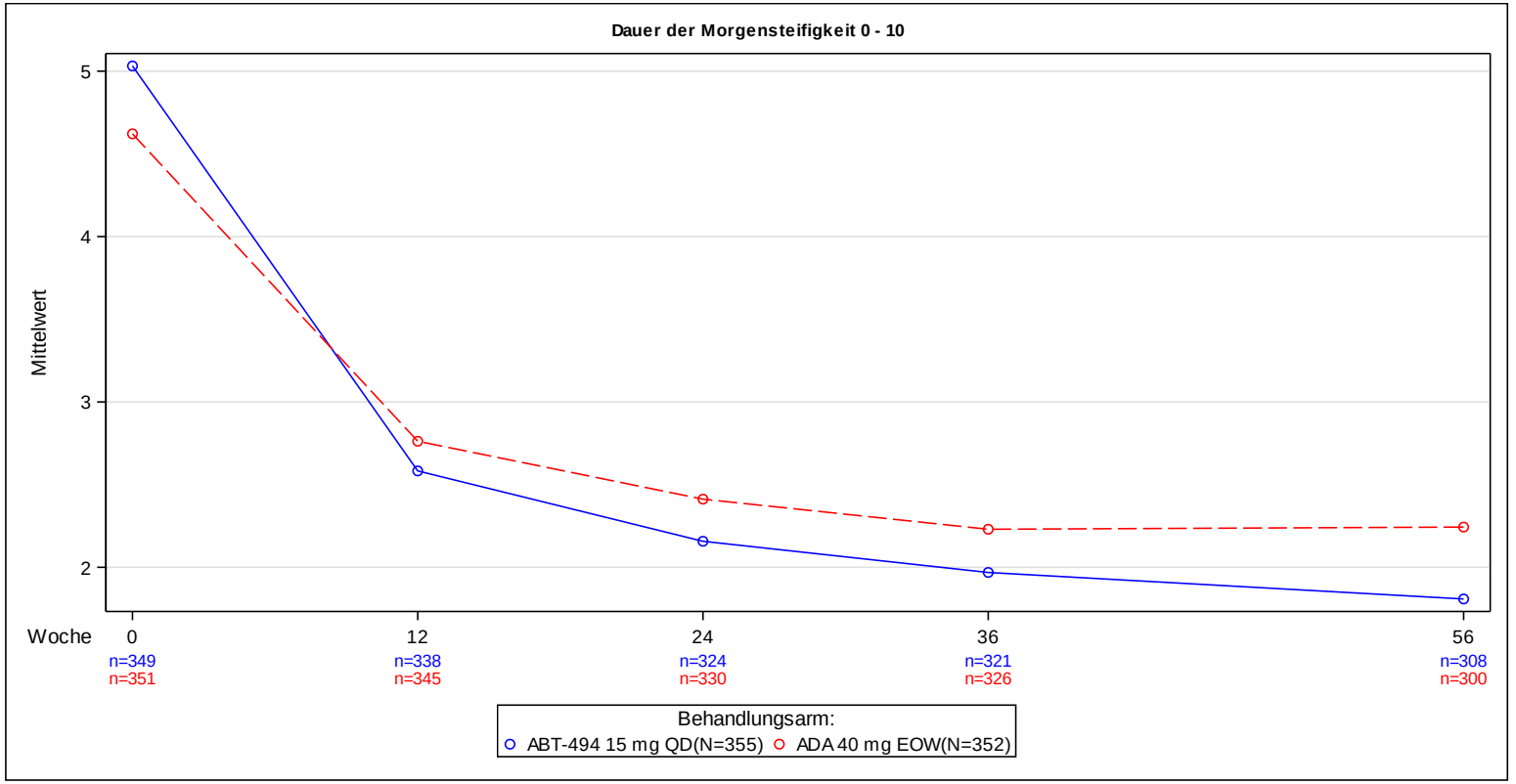
N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Figure 2.2.3
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - Morning stiffness severity 0 - 10
(Full Analysis Set)



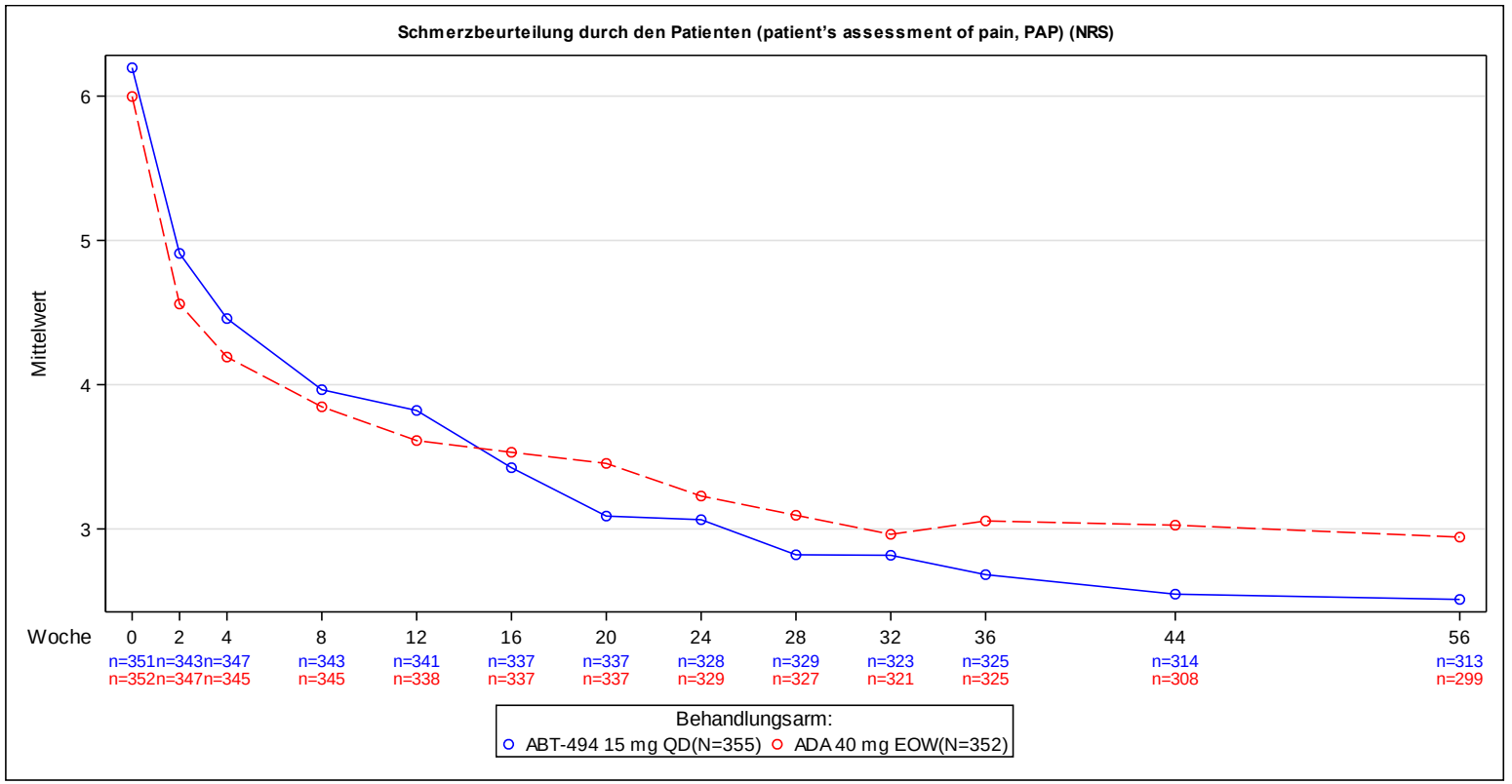
N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Figure 2.2.4
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - Morning stiffness duration 0 - 10
(Full Analysis Set)



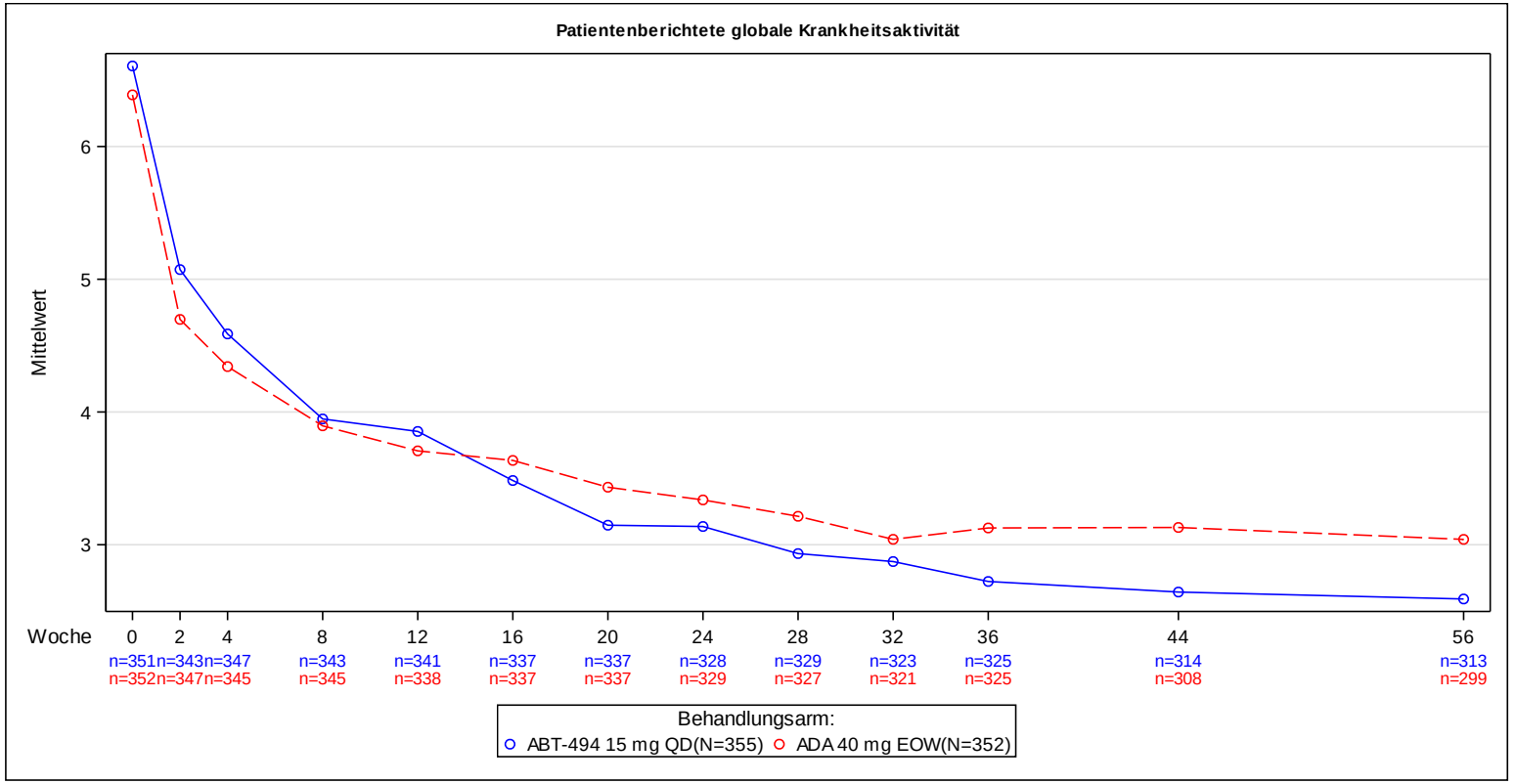
N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Figure 2.2.5
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - Patient´s Assessment of Pain NRS
(Full Analysis Set)



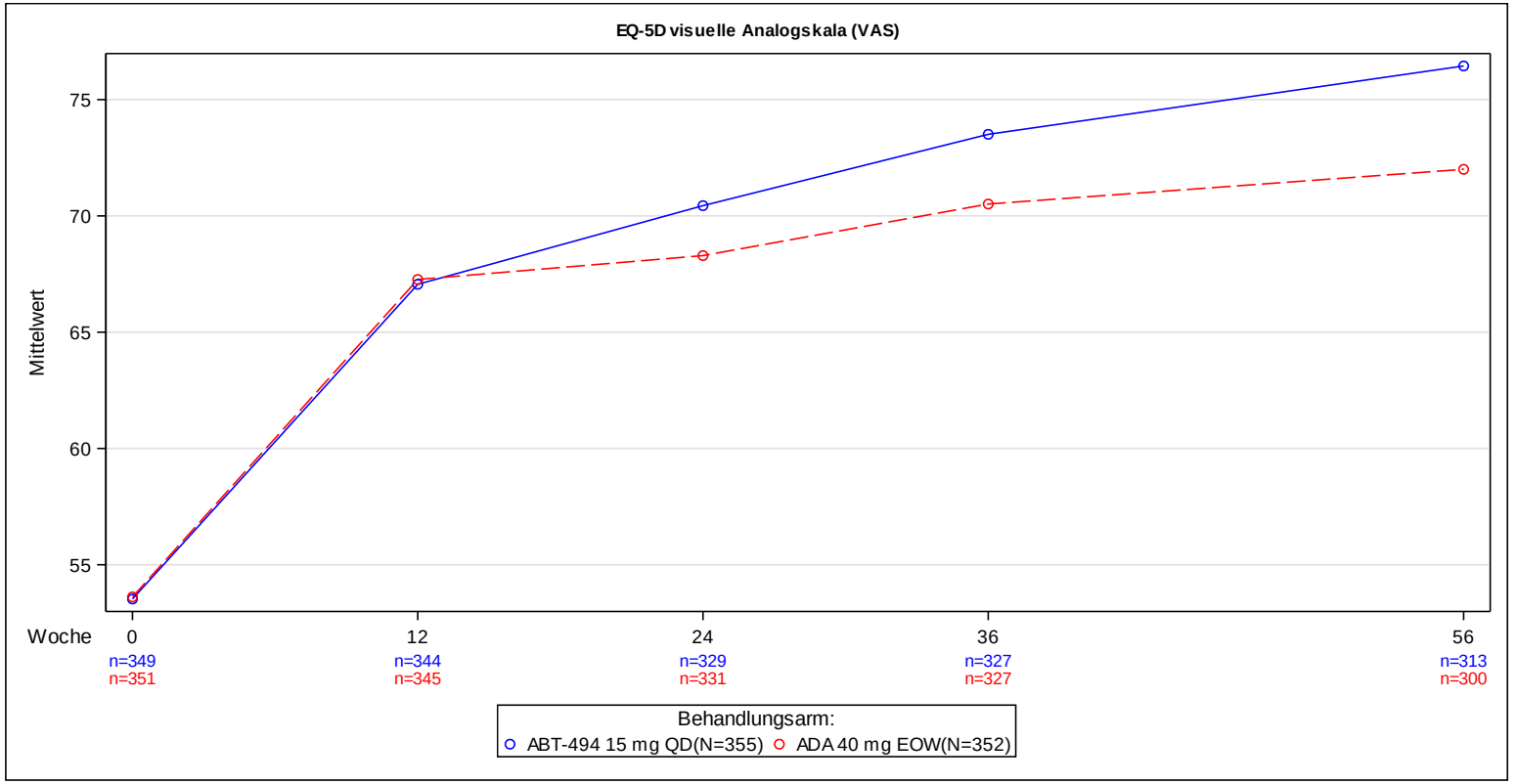
N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values, NRS: Numeric Rating Scale
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Figure 2.2.6
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - Patient´s global assessment of disease activity (0 - 10 NRS)
(Full Analysis Set)



N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Figure 2.2.7
Summary of Descriptive Statistics for Mean Values - EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) VAS score
(Full Analysis Set)



N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.1
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS)
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)			ADA 40 mg EOW(N=352)			Difference of LSMeans (95% CI)					
Visit	N*	N**	LSMean (SE)	N*	N**	LSMean (SE)				p-Value	Hedge`s g (95% CI)	p-Value
Week 16			-25.08 (1.04)			-22.71 (1.02)	-2.38 (	-5.01,	0.25)	0.0764		
Week 24			-29.01 (1.04)			-24.40 (1.02)	-4.61 (	-7.24,	-1.97)	0.0006		
Week 36			-29.78 (0.99)			-25.98 (0.97)	-3.80 (	-6.32,	-1.28)	0.0031		
Week 56			-29.93 (1.03)			-25.66 (1.02)	-4.27 (	-6.92,	-1.61)	0.0017		
Overall up to Week 56	341	14	-28.52 (0.89)	348	4	-24.73 (0.87)	-3.79 (	-6.00,	-1.58)	0.0008	-0.23 (-0.38, -0.08)	0.0024

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, current DMARD use (yes/no), treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.1.1
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS) - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) N*	N**	LSMean (SE)	ADA 40 mg EOW(N=352) N*	N**	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)			p-Value	Hedge`s g (95% CI)			p-Value	Interaction p-Value
Overall up to Week 56	Age															0.5896
	< 65 years	291	13	-30.00 (0.88)	294	3	-25.80 (0.88)	-4.19 (	-6.63,	-1.76)	0.0008	-0.28 (-0.44,	-0.12)		0.0008	
	>= 65 - < 75 years	41	1	-28.15 (2.07)	48	1	-26.63 (1.90)	-1.51 (	-7.09,	4.06)	0.5908	-0.11 (-0.53,	0.30)		0.5927	
	>= 75 years	9	0	-40.45 (5.13)	6	0	-32.27 (6.24)	-8.18 (	-25.77,	9.41)	0.3309	-0.50 (-1.56,	0.55)		0.3509	
	Sex															0.0179
	Male	152	4	-29.37 (1.05)	171	2	-28.27 (0.99)	-1.10 (	-3.95,	1.75)	0.4486	-0.08 (-0.30,	0.13)		0.4482	
	Female	189	10	-30.32 (1.15)	177	2	-23.99 (1.20)	-6.33 (	-9.60,	-3.06)	0.0002	-0.40 (-0.60,	-0.19)		0.0002	
	BMI															0.2342
	< 25 kg/m2	72	3	-29.08 (1.49)	76	1	-27.39 (1.46)	-1.69 (	-5.81,	2.42)	0.4177	-0.13 (-0.46,	0.19)		0.4194	
	>= 25 kg/m2	269	11	-30.19 (0.93)	272	3	-25.57 (0.92)	-4.62 (	-7.20,	-2.04)	0.0005	-0.30 (-0.47,	-0.13)		0.0005	
	Race															0.5762
	White	311	14	-30.00 (0.86)	310	3	-25.94 (0.86)	-4.06 (	-6.44,	-1.67)	0.0009	-0.27 (-0.43,	-0.11)		0.0009	
	Non-white	30	0	-28.88 (2.23)	38	1	-26.64 (1.97)	-2.25 (	-8.24,	3.75)	0.4571	-0.18 (-0.66,	0.30)		0.4566	
	Geographic region															0.7375
	North America	57	4	-28.45 (2.13)	63	0	-23.09 (2.03)	-5.35 (	-11.19,	0.48)	0.0719	-0.33 (-0.69,	0.03)		0.0725	
	Western Europe and Oceania	44	0	-24.14 (2.01)	33	1	-19.65 (2.32)	-4.49 (	-10.61,	1.63)	0.1481	-0.33 (-0.79,	0.12)		0.1506	
	Eastern Europe	170	8	-29.72 (1.08)	161	1	-24.87 (1.11)	-4.85 (	-7.90,	-1.79)	0.0020	-0.34 (-0.56,	-0.13)		0.0019	
	Latin-America	37	2	-40.50 (2.97)	52	0	-40.76 (2.52)	0.25 (	-7.48,	7.99)	0.9484	0.01 (-0.41,	0.44)		0.9487	
	Asia	20	0	-28.61 (2.53)	25	1	-28.00 (2.25)	-0.61 (	-7.51,	6.29)	0.8598	-0.05 (-0.64,	0.54)		0.8601	
	Other	13	0	-21.65 (4.66)	14	1	-16.28 (4.45)	-5.37 (	-18.67,	7.93)	0.4129	-0.31 (-1.07,	0.45)		0.4222	
	Duration of PsA diagnosis															0.6936
	<= 5 years	207	9	-29.19 (1.02)	214	2	-25.12 (1.01)	-4.07 (	-6.88,	-1.25)	0.0048	-0.28 (-0.47,	-0.08)		0.0048	
	> 5 - <= 10 years	66	2	-29.08 (1.77)	79	2	-24.15 (1.62)	-4.93 (	-9.67,	-0.19)	0.0417	-0.34 (-0.67,	-0.01)		0.0425	
	> 10 years	68	3	-33.29 (1.94)	55	0	-31.51 (2.17)	-1.77 (	-7.54,	3.99)	0.5438	-0.11 (-0.47,	0.25)		0.5451	
	Baseline hsCRP															0.4988
	<= ULN	86	3	-29.53 (1.63)	101	1	-26.85 (1.52)	-2.68 (	-7.09,	1.72)	0.2312	-0.18 (-0.46,	0.11)		0.2322	
	> ULN	255	11	-30.06 (0.93)	247	3	-25.62 (0.94)	-4.44 (	-7.03,	-1.84)	0.0008	-0.30 (-0.48,	-0.12)		0.0009	
	Number of prior non-biologic DMARDs															0.0641
	<= 1	248	13	-31.76 (0.94)	265	2	-26.61 (0.91)	-5.15 (	-7.74,	-2.56)	0.0001	-0.35 (-0.52,	-0.17)		0.0001	
	> 1	93	1	-24.81 (1.54)	83	2	-24.47 (1.63)	-0.33 (	-4.76,	4.10)	0.8821	-0.02 (-0.32,	0.27)		0.8822	
	Current use of non-biologic DMARDs															0.1931
	Yes	270	9	-29.72 (0.84)	267	2	-26.80 (0.85)	-2.92 (	-5.27,	-0.58)	0.0147	-0.21 (-0.38,	-0.04)		0.0147	
	No	71	5	-30.47 (2.03)	81	2	-23.60 (1.90)	-6.86 (	-12.36,	-1.36)	0.0148	-0.40 (-0.72,	-0.08)		0.0151	

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochrane`s Q statistic.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.1.2
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS) (MI)
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)				ADA 40 mg EOW(N=352)				Difference of LSMeans (95% CI)					Hedge`s g (95% CI)	
Visit	N*	N**	IMPUTED	LSMean (SE)	N*	N**	IMPUTED	LSMean (SE)					p-Value		p-Value
Week 16			13	-25.28 (1.03)			8	-22.94 (1.01)	-2.33 (	-4.96,	0.29)		0.0809		
Week 24			25	-28.89 (1.03)			21	-24.52 (1.01)	-4.37 (	-6.98,	-1.75)		0.0011		
Week 36			28	-29.38 (0.99)			25	-26.10 (0.96)	-3.28 (	-5.77,	-0.79)		0.0098		
Week 56			42	-29.70 (1.06)			51	-25.66 (1.01)	-4.04 (	-6.69,	-1.39)		0.0029		
Overall up to Week 56	355	0		-28.31 (0.89)	352	0		-24.81 (0.86)	-3.51 (	-5.70,	-1.31)		0.0017	-0.21 (-0.36, -0.06)	0.0050

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region,
baseline score as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
In the case that the imputed values are out of the defined range of the endpoint, the imputed values are set to the minimum or maximum of the endpoint`s range, respectively.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, current DMARD use (yes/no), treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.2
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness score
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)			ADA 40 mg EOW(N=352)			Difference of LSMeans (95% CI)					
Visit	N*	N**	LSMean (SE)	N*	N**	LSMean (SE)				p-Value	Hedge`s g (95% CI)	p-Value
Week 12			-2.45 (0.12)			-2.10 (0.12)	-0.36 (	-0.67,	-0.05)	0.0241		
Week 24			-3.00 (0.13)			-2.51 (0.13)	-0.49 (	-0.81,	-0.16)	0.0033		
Week 36			-3.21 (0.12)			-2.76 (0.12)	-0.45 (	-0.77,	-0.13)	0.0053		
Week 56			-3.27 (0.13)			-2.68 (0.13)	-0.59 (	-0.92,	-0.26)	0.0005		
Overall up to Week 56	341	8	-2.97 (0.11)	348	3	-2.50 (0.11)	-0.47 (	-0.74,	-0.20)	0.0008	-0.23 (-0.38, -0.08)	0.0025

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, current DMARD use (yes/no), treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.2.1
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness score - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) N*	N**	LSMean (SE)	ADA 40 mg EOW(N=352) N*	N**	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge`s g (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Overall up to Week 56	Age											0.7098
	< 65 years	291	7	-3.14 (0.11)	294	2	-2.73 (0.11)	-0.42 (-0.72, -0.12)	0.0062	-0.23 (-0.39, -0.06)	0.0061	
	>= 65 - < 75 years	41	1	-2.35 (0.27)	48	1	-1.80 (0.24)	-0.55 (-1.27, 0.16)	0.1286	-0.32 (-0.74, 0.10)	0.1302	
	>= 75 years	9	0	-3.81 (0.74)	6	0	-2.49 (0.90)	-1.32 (-3.85, 1.21)	0.2782	-0.56 (-1.62, 0.50)	0.2983	
	Sex											0.6805
	Male	151	3	-3.21 (0.13)	172	1	-2.78 (0.13)	-0.44 (-0.80, -0.08)	0.0175	-0.27 (-0.49, -0.05)	0.0172	
	Female	190	5	-2.95 (0.14)	176	2	-2.40 (0.15)	-0.55 (-0.95, -0.15)	0.0073	-0.28 (-0.49, -0.08)	0.0074	
	BMI											0.3975
	< 25 kg/m2	72	3	-3.71 (0.18)	75	1	-3.44 (0.18)	-0.27 (-0.78, 0.24)	0.2983	-0.17 (-0.50, 0.15)	0.2979	
	>= 25 kg/m2	269	5	-2.88 (0.11)	273	2	-2.36 (0.11)	-0.53 (-0.84, -0.22)	0.0009	-0.29 (-0.45, -0.12)	0.0009	
	Race											0.5016
	White	311	8	-3.12 (0.11)	310	2	-2.61 (0.11)	-0.52 (-0.81, -0.22)	0.0006	-0.28 (-0.44, -0.12)	0.0006	
	Non-white	30	0	-2.54 (0.29)	38	1	-2.30 (0.25)	-0.24 (-1.01, 0.52)	0.5296	-0.15 (-0.63, 0.33)	0.5321	
	Geographic region											0.6553
	North America	58	2	-2.62 (0.25)	63	0	-2.31 (0.24)	-0.31 (-1.01, 0.38)	0.3743	-0.16 (-0.52, 0.20)	0.3764	
	Western Europe and Oceania	44	0	-3.04 (0.27)	33	1	-2.72 (0.31)	-0.32 (-1.14, 0.50)	0.4394	-0.18 (-0.63, 0.27)	0.4374	
	Eastern Europe	170	4	-3.33 (0.13)	161	1	-2.61 (0.13)	-0.72 (-1.09, -0.35)	0.0002	-0.42 (-0.64, -0.20)	0.0001	
	Latin-America	36	2	-3.34 (0.36)	52	0	-3.06 (0.30)	-0.28 (-1.22, 0.66)	0.5549	-0.13 (-0.55, 0.30)	0.5574	
	Asia	20	0	-2.48 (0.29)	25	1	-2.37 (0.26)	-0.11 (-0.88, 0.67)	0.7809	-0.08 (-0.67, 0.51)	0.7827	
	Other	13	0	-1.87 (0.56)	14	0	-1.72 (0.54)	-0.15 (-1.75, 1.44)	0.8431	-0.07 (-0.83, 0.68)	0.8461	
	Duration of PsA diagnosis											0.7686
	<= 5 years	208	4	-3.00 (0.13)	214	2	-2.59 (0.13)	-0.41 (-0.78, -0.05)	0.0266	-0.22 (-0.41, -0.03)	0.0266	
	> 5 - <= 10 years	66	2	-3.05 (0.21)	79	1	-2.55 (0.20)	-0.50 (-1.07, 0.08)	0.0883	-0.28 (-0.61, 0.04)	0.0892	
	> 10 years	67	2	-3.28 (0.21)	55	0	-2.60 (0.23)	-0.68 (-1.31, -0.05)	0.0341	-0.39 (-0.75, -0.03)	0.0343	
	Baseline hsCRP											0.9324
	<= ULN	86	3	-2.78 (0.19)	101	1	-2.28 (0.17)	-0.49 (-1.00, 0.02)	0.0574	-0.28 (-0.57, 0.01)	0.0558	
	> ULN	255	5	-3.17 (0.12)	247	2	-2.70 (0.12)	-0.47 (-0.80, -0.14)	0.0052	-0.25 (-0.43, -0.07)	0.0052	
	Number of prior non-biologic DMARDs											0.2018
	<= 1	247	8	-3.00 (0.12)	264	2	-2.43 (0.12)	-0.57 (-0.90, -0.25)	0.0006	-0.31 (-0.48, -0.13)	0.0006	
	> 1	94	0	-3.23 (0.18)	84	1	-3.05 (0.19)	-0.18 (-0.69, 0.33)	0.4807	-0.11 (-0.40, 0.19)	0.4819	
	Current use of non-biologic DMARDs											1.0000
	Yes	270	6	-3.05 (0.11)	267	2	-2.58 (0.11)	-0.47 (-0.77, -0.17)	0.0024	-0.26 (-0.43, -0.09)	0.0024	
	No	71	2	-3.09 (0.24)	81	1	-2.62 (0.23)	-0.47 (-1.12, 0.19)	0.1587	-0.23 (-0.55, 0.09)	0.1577	

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochrane`s Q statistic.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.2.2
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness score (MI)
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)				ADA 40 mg EOW(N=352)				Difference of LSMeans (95% CI)						
Visit	N*	N**	IMPUTED	LSMean (SE)	N*	N**	IMPUTED	LSMean (SE)	LSMeans (95% CI)			p-Value	Hedge`s g (95% CI)		p-Value
Week 12			17	-2.42 (0.12)			7	-2.07 (0.12)	-0.34 (	-0.65,	-0.04)	0.0290			
Week 24			31	-2.97 (0.12)			22	-2.48 (0.12)	-0.49 (	-0.81,	-0.17)	0.0027			
Week 36			34	-3.19 (0.12)			26	-2.76 (0.12)	-0.44 (	-0.75,	-0.12)	0.0065			
Week 56			47	-3.23 (0.13)			52	-2.68 (0.12)	-0.55 (	-0.88,	-0.23)	0.0009			
Overall up to Week 56	355	0		-2.95 (0.11)	352	0		-2.50 (0.11)	-0.45 (	-0.72,	-0.18)	0.0010	-0.23 (-0.37,	-0.08)	0.0028

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region,
baseline score as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
In the case that the imputed values are out of the defined range of the endpoint, the imputed values are set to the minimum or maximum of the endpoint`s range, respectively.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, current DMARD use (yes/no), treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.3
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness severity 0 - 10
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)			ADA 40 mg EOW(N=352)			Difference of LSMeans (95% CI)					
Visit	N*	N**	LSMean (SE)	N*	N**	LSMean (SE)				p-Value	Hedge`s g (95% CI)	p-Value
Week 12			-2.68 (0.14)			-2.30 (0.14)	-0.38 (	-0.73,	-0.03)	0.0323		
Week 24			-3.40 (0.15)			-2.80 (0.14)	-0.60 (	-0.97,	-0.23)	0.0015		
Week 36			-3.68 (0.14)			-3.14 (0.13)	-0.54 (	-0.88,	-0.19)	0.0022		
Week 56			-3.66 (0.14)			-3.03 (0.14)	-0.63 (	-1.00,	-0.26)	0.0008		
Overall up to Week 56	341	8	-3.33 (0.12)	348	3	-2.79 (0.12)	-0.54 (	-0.84,	-0.23)	0.0006	-0.24 (-0.39, -0.09)	0.0018

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, current DMARD use (yes/no), treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.3.1
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness severity 0 - 10 - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) N*	N**	LSMean (SE)	ADA 40 mg EOW(N=352) N*	N**	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge`s g (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Overall up to Week 56	Age											0.8756
	< 65 years	291	7	-3.52 (0.12)	294	2	-3.04 (0.12)	-0.48 (-0.81, -0.15)	0.0045	-0.24 (-0.40, -0.07)	0.0044	
	>= 65 - < 75 years	41	1	-2.72 (0.32)	48	1	-2.01 (0.29)	-0.72 (-1.57, 0.13)	0.0977	-0.35 (-0.77, 0.07)	0.0988	
	>= 75 years	9	0	-3.46 (0.85)	6	0	-2.96 (1.02)	-0.50 (-3.38, 2.39)	0.7133	-0.19 (-1.22, 0.85)	0.7251	
	Sex											0.5998
	Male	151	3	-3.54 (0.14)	172	1	-3.06 (0.13)	-0.48 (-0.87, -0.09)	0.0162	-0.27 (-0.49, -0.05)	0.0157	
	Female	190	5	-3.35 (0.16)	176	2	-2.71 (0.17)	-0.64 (-1.09, -0.19)	0.0059	-0.29 (-0.50, -0.08)	0.0060	
	BMI											0.4006
	< 25 kg/m2	72	3	-3.99 (0.19)	75	1	-3.66 (0.19)	-0.33 (-0.85, 0.20)	0.2218	-0.20 (-0.53, 0.12)	0.2215	
	>= 25 kg/m2	269	5	-3.27 (0.13)	273	2	-2.68 (0.13)	-0.60 (-0.95, -0.24)	0.0009	-0.29 (-0.46, -0.12)	0.0009	
	Race											0.9631
	White	311	8	-3.49 (0.12)	310	2	-2.93 (0.12)	-0.55 (-0.88, -0.23)	0.0010	-0.27 (-0.42, -0.11)	0.0009	
	Non-white	30	0	-2.92 (0.32)	38	1	-2.35 (0.28)	-0.57 (-1.43, 0.28)	0.1852	-0.32 (-0.81, 0.16)	0.1884	
	Geographic region											0.8032
	North America	58	2	-2.81 (0.28)	63	0	-2.40 (0.27)	-0.41 (-1.19, 0.37)	0.3037	-0.19 (-0.54, 0.17)	0.3057	
	Western Europe and Oceania	44	0	-3.49 (0.30)	33	1	-2.95 (0.34)	-0.54 (-1.45, 0.38)	0.2455	-0.27 (-0.72, 0.18)	0.2448	
	Eastern Europe	170	4	-3.73 (0.14)	161	1	-2.96 (0.15)	-0.77 (-1.17, -0.36)	0.0002	-0.41 (-0.63, -0.19)	0.0002	
	Latin-America	36	2	-3.53 (0.40)	52	0	-3.47 (0.33)	-0.06 (-1.10, 0.98)	0.9102	-0.02 (-0.45, 0.40)	0.9108	
	Asia	20	0	-3.04 (0.30)	25	1	-2.66 (0.27)	-0.38 (-1.19, 0.43)	0.3517	-0.28 (-0.87, 0.31)	0.3566	
	Other	13	0	-2.53 (0.61)	14	0	-2.16 (0.59)	-0.37 (-2.13, 1.38)	0.6650	-0.16 (-0.92, 0.59)	0.6713	
	Duration of PsA diagnosis											0.8945
	<= 5 years	208	4	-3.35 (0.15)	214	2	-2.86 (0.14)	-0.49 (-0.89, -0.09)	0.0176	-0.23 (-0.42, -0.04)	0.0175	
	> 5 - <= 10 years	66	2	-3.38 (0.24)	79	1	-2.79 (0.22)	-0.59 (-1.23, 0.05)	0.0725	-0.30 (-0.63, 0.03)	0.0736	
	> 10 years	67	2	-3.74 (0.24)	55	0	-3.06 (0.26)	-0.67 (-1.37, 0.03)	0.0594	-0.34 (-0.70, 0.01)	0.0601	
	Baseline hsCRP											0.8160
	<= ULN	86	3	-3.11 (0.20)	101	1	-2.62 (0.19)	-0.49 (-1.03, 0.06)	0.0822	-0.26 (-0.55, 0.03)	0.0817	
	> ULN	255	5	-3.54 (0.13)	247	2	-2.98 (0.13)	-0.56 (-0.93, -0.20)	0.0027	-0.27 (-0.45, -0.09)	0.0027	
	Number of prior non-biologic DMARDs											0.3662
	<= 1	247	8	-3.38 (0.13)	264	2	-2.75 (0.13)	-0.63 (-0.99, -0.27)	0.0006	-0.31 (-0.48, -0.13)	0.0006	
	> 1	94	0	-3.57 (0.20)	84	1	-3.25 (0.22)	-0.31 (-0.90, 0.27)	0.2942	-0.16 (-0.45, 0.14)	0.2956	
	Current use of non-biologic DMARDs											0.7914
	Yes	270	6	-3.40 (0.12)	267	2	-2.84 (0.12)	-0.55 (-0.89, -0.22)	0.0013	-0.28 (-0.45, -0.11)	0.0013	
	No	71	2	-3.50 (0.26)	81	1	-3.05 (0.24)	-0.45 (-1.16, 0.26)	0.2106	-0.20 (-0.52, 0.12)	0.2115	

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochrane`s Q statistic.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.3.2
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness severity 0 - 10 (MI)
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)				ADA 40 mg EOW(N=352)				Difference of LSMeans (95% CI)				Hedge`s g (95% CI)	
Visit	N*	N**	IMPUTED	LSMean (SE)	N*	N**	IMPUTED	LSMean (SE)				p-Value		p-Value
Week 12			17	-2.61 (0.14)			7	-2.25 (0.13)	-0.36 (	-0.71,	-0.01)	0.0416		
Week 24			31	-3.33 (0.14)			22	-2.73 (0.14)	-0.60 (	-0.96,	-0.24)	0.0010		
Week 36			34	-3.65 (0.13)			26	-3.12 (0.13)	-0.54 (	-0.88,	-0.20)	0.0020		
Week 56			47	-3.61 (0.14)			52	-3.02 (0.14)	-0.58 (	-0.95,	-0.22)	0.0017		
Overall up to Week 56	355	0		-3.30 (0.12)	352	0		-2.78 (0.12)	-0.52 (	-0.82,	-0.22)	0.0006	-0.23 (-0.38, -0.09)	0.0019

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region,
baseline score as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
In the case that the imputed values are out of the defined range of the endpoint, the imputed values are set to the minimum or maximum of the endpoint`s range, respectively.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, current DMARD use (yes/no), treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.4
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness duration 0 - 10
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)			ADA 40 mg EOW(N=352)			Difference of LSMeans (95% CI)					
Visit	N*	N**	LSMean (SE)	N*	N**	LSMean (SE)				p-Value	Hedge`s g (95% CI)	p-Value
Week 12			-2.21 (0.13)			-1.89 (0.13)	-0.31 (	-0.64,	0.02)	0.0630		
Week 24			-2.60 (0.13)			-2.24 (0.13)	-0.36 (	-0.69,	-0.03)	0.0351		
Week 36			-2.73 (0.13)			-2.38 (0.12)	-0.35 (	-0.67,	-0.02)	0.0374		
Week 56			-2.87 (0.13)			-2.34 (0.13)	-0.53 (	-0.87,	-0.18)	0.0026		
Overall up to Week 56	341	8	-2.59 (0.11)	348	3	-2.21 (0.11)	-0.38 (	-0.66,	-0.11)	0.0059	-0.19 (-0.34, -0.04)	0.0128

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, current DMARD use (yes/no), treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.4.1
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness duration 0 - 10 - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) N*	N**	LSMean (SE)	ADA 40 mg EOW(N=352) N*	N**	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge`s g (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Overall up to Week 56	Age											0.3439
	< 65 years	291	7	-2.77 (0.11)	294	2	-2.43 (0.11)	-0.34 (-0.63, -0.04)	0.0263	-0.18 (-0.35, -0.02)	0.0262	
	>= 65 - < 75 years	41	1	-1.98 (0.27)	48	1	-1.58 (0.25)	-0.40 (-1.14, 0.34)	0.2824	-0.23 (-0.65, 0.19)	0.2845	
	>= 75 years	9	0	-4.05 (0.74)	6	0	-2.01 (0.89)	-2.04 (-4.56, 0.48)	0.1038	-0.87 (-1.97, 0.22)	0.1187	
	Sex											0.7638
	Male	151	3	-2.88 (0.14)	172	1	-2.50 (0.13)	-0.37 (-0.74, -0.01)	0.0455	-0.22 (-0.44, -0.00)	0.0453	
	Female	190	5	-2.56 (0.14)	176	2	-2.10 (0.15)	-0.46 (-0.85, -0.06)	0.0242	-0.24 (-0.44, -0.03)	0.0243	
	BMI											0.4174
	< 25 kg/m2	72	3	-3.42 (0.19)	75	1	-3.23 (0.19)	-0.19 (-0.73, 0.35)	0.4909	-0.11 (-0.44, 0.21)	0.4913	
	>= 25 kg/m2	269	5	-2.50 (0.11)	273	2	-2.05 (0.11)	-0.45 (-0.75, -0.14)	0.0046	-0.24 (-0.41, -0.08)	0.0046	
	Race											0.2002
	White	311	8	-2.76 (0.10)	310	2	-2.30 (0.11)	-0.46 (-0.75, -0.17)	0.0020	-0.25 (-0.41, -0.09)	0.0019	
	Non-white	30	0	-2.16 (0.30)	38	1	-2.24 (0.26)	0.08 (-0.71, 0.87)	0.8410	0.05 (-0.43, 0.53)	0.8417	
	Geographic region											0.4561
	North America	58	2	-2.45 (0.26)	63	0	-2.22 (0.25)	-0.23 (-0.94, 0.49)	0.5318	-0.11 (-0.47, 0.24)	0.5336	
	Western Europe and Oceania	44	0	-2.59 (0.26)	33	1	-2.51 (0.30)	-0.08 (-0.86, 0.71)	0.8480	-0.04 (-0.50, 0.41)	0.8477	
	Eastern Europe	170	4	-2.91 (0.13)	161	1	-2.28 (0.13)	-0.63 (-0.99, -0.26)	0.0009	-0.37 (-0.59, -0.15)	0.0008	
	Latin-America	36	2	-3.16 (0.35)	52	0	-2.64 (0.30)	-0.52 (-1.43, 0.40)	0.2655	-0.24 (-0.67, 0.19)	0.2688	
	Asia	20	0	-1.93 (0.32)	25	1	-2.10 (0.28)	0.17 (-0.68, 1.03)	0.6857	0.12 (-0.47, 0.71)	0.6883	
	Other	13	0	-1.16 (0.57)	14	0	-1.27 (0.56)	0.11 (-1.55, 1.77)	0.8916	0.05 (-0.70, 0.81)	0.8930	
	Duration of PsA diagnosis											0.6330
	<= 5 years	208	4	-2.66 (0.13)	214	2	-2.32 (0.13)	-0.34 (-0.70, 0.03)	0.0719	-0.18 (-0.37, 0.02)	0.0721	
	> 5 - <= 10 years	66	2	-2.71 (0.21)	79	1	-2.33 (0.20)	-0.38 (-0.96, 0.19)	0.1902	-0.22 (-0.55, 0.11)	0.1910	
	> 10 years	67	2	-2.83 (0.21)	55	0	-2.15 (0.23)	-0.68 (-1.29, -0.07)	0.0299	-0.40 (-0.76, -0.04)	0.0300	
	Baseline hsCRP											0.7729
	<= ULN	86	3	-2.42 (0.20)	101	1	-1.96 (0.18)	-0.46 (-0.99, 0.07)	0.0910	-0.25 (-0.54, 0.04)	0.0884	
	> ULN	255	5	-2.80 (0.11)	247	2	-2.43 (0.12)	-0.37 (-0.69, -0.05)	0.0244	-0.20 (-0.38, -0.03)	0.0246	
	Number of prior non-biologic DMARDs											0.1115
	<= 1	247	8	-2.63 (0.12)	264	2	-2.12 (0.12)	-0.51 (-0.84, -0.18)	0.0025	-0.27 (-0.44, -0.09)	0.0025	
	> 1	94	0	-2.90 (0.17)	84	1	-2.86 (0.18)	-0.04 (-0.52, 0.44)	0.8732	-0.02 (-0.32, 0.27)	0.8735	
	Current use of non-biologic DMARDs											0.8722
	Yes	270	6	-2.70 (0.11)	267	2	-2.33 (0.11)	-0.37 (-0.67, -0.08)	0.0142	-0.21 (-0.38, -0.04)	0.0143	
	No	71	2	-2.66 (0.24)	81	1	-2.23 (0.23)	-0.43 (-1.10, 0.23)	0.1988	-0.21 (-0.53, 0.11)	0.1970	

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochrane`s Q statistic.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.4.2
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Morning stiffness duration 0 - 10 (MI)
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)				ADA 40 mg EOW(N=352)									
Visit	N*	N**	IMPUTED	LSMean (SE)	N*	N**	IMPUTED	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)			p-Value	Hedge`s g (95% CI)		p-Value
Week 12			17	-2.19 (0.13)			7	-1.89 (0.13)	-0.30 (	-0.63,	0.02)	0.0688			
Week 24			31	-2.58 (0.13)			22	-2.23 (0.12)	-0.34 (	-0.67,	-0.02)	0.0383			
Week 36			34	-2.70 (0.12)			26	-2.39 (0.12)	-0.31 (	-0.63,	0.01)	0.0581			
Week 56			47	-2.82 (0.13)			52	-2.32 (0.13)	-0.50 (	-0.84,	-0.16)	0.0037			
Overall up to Week 56	355	0		-2.57 (0.11)	352	0		-2.21 (0.11)	-0.36 (	-0.63,	-0.10)	0.0077	-0.18 (-0.33,	-0.03)	0.0156

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region,
baseline score as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
In the case that the imputed values are out of the defined range of the endpoint, the imputed values are set to the minimum or maximum of the endpoint`s range, respectively.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, current DMARD use (yes/no), treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.5
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Patient´s Assessment of Pain NRS
(Full Analysis Set)

Visit	ABT-494 15 mg QD(N=355) N*	N**	LSMean (SE)	ADA 40 mg EOW(N=352) N*	N**	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge`s g (95% CI)	p-Value
Week 2			-1.22 (0.10)			-1.48 (0.10)	0.25 (-0.00, 0.51)	0.0536		
Week 4			-1.71 (0.11)			-1.83 (0.11)	0.11 (-0.17, 0.40)	0.4285		
Week 8			-2.16 (0.12)			-2.18 (0.12)	0.02 (-0.30, 0.33)	0.9200		
Week 12			-2.29 (0.13)			-2.39 (0.12)	0.10 (-0.23, 0.43)	0.5679		
Week 16			-2.70 (0.13)			-2.49 (0.12)	-0.22 (-0.55, 0.11)	0.1977		
Week 20			-3.04 (0.13)			-2.56 (0.13)	-0.48 (-0.82, -0.14)	0.0055		
Week 24			-3.09 (0.13)			-2.75 (0.13)	-0.34 (-0.68, 0.00)	0.0514		
Week 28			-3.30 (0.13)			-2.88 (0.13)	-0.42 (-0.76, -0.09)	0.0133		
Week 32			-3.28 (0.12)			-3.00 (0.12)	-0.27 (-0.60, 0.05)	0.1004		
Week 36			-3.38 (0.13)			-2.92 (0.13)	-0.46 (-0.80, -0.13)	0.0071		
Week 44			-3.49 (0.13)			-2.94 (0.13)	-0.55 (-0.90, -0.20)	0.0023		
Week 56			-3.48 (0.14)			-2.92 (0.14)	-0.57 (-0.93, -0.21)	0.0021		
Overall up to Week 56	347	8	-2.76 (0.10)	350	2	-2.52 (0.10)	-0.23 (-0.49, 0.03)	0.0791	-0.12 (-0.27, 0.03)	0.1039

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
NRS: Numeric Rating Scale
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, current DMARD use (yes/no), treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.5.1
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Patient´s Assessment of Pain NRS - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) N*	N**	LSMean (SE)	ADA 40 mg EOW(N=352) N*	N**	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge`s g (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Overall up to Week 56	Age											NE
	< 65 years	297	7	-2.79 (0.10)	296	1	-2.57 (0.10)	-0.22 (-0.50, 0.07)	0.1341	-0.12 (-0.28, 0.04)	0.1341	
	>= 65 - < 75 years	41	1	-2.46 (0.26)	48	1	-2.18 (0.24)	-0.28 (-0.99, 0.44)	0.4441	-0.16 (-0.58, 0.26)	0.4465	
	>= 75 years	9	0	NE (NE)	6	0	NE (NE)	NE (NE, NE)	NE	NE (NE, NE)	NE	
	Sex											0.6257
	Male	154	2	-2.90 (0.13)	173	0	-2.72 (0.12)	-0.19 (-0.53, 0.16)	0.2854	-0.12 (-0.34, 0.10)	0.2849	
	Female	193	6	-2.68 (0.13)	177	2	-2.37 (0.14)	-0.31 (-0.69, 0.06)	0.1016	-0.17 (-0.37, 0.03)	0.1020	
	BMI											0.3498
	< 25 kg/m2	73	2	-3.14 (0.19)	77	0	-3.13 (0.18)	-0.01 (-0.52, 0.51)	0.9823	-0.00 (-0.32, 0.32)	0.9823	
	>= 25 kg/m2	274	6	-2.67 (0.11)	273	2	-2.38 (0.11)	-0.29 (-0.58, 0.01)	0.0575	-0.16 (-0.33, 0.01)	0.0577	
	Race											0.3630
	White	317	8	-2.77 (0.10)	311	2	-2.58 (0.10)	-0.19 (-0.47, 0.08)	0.1642	-0.11 (-0.27, 0.05)	0.1645	
	Non-white	30	0	-2.82 (0.34)	39	0	-2.19 (0.30)	-0.63 (-1.53, 0.28)	0.1727	-0.33 (-0.81, 0.15)	0.1740	
	Geographic region											0.8957
	North America	60	1	-2.31 (0.23)	63	0	-2.03 (0.23)	-0.28 (-0.92, 0.36)	0.3925	-0.15 (-0.51, 0.20)	0.3944	
	Western Europe and Oceania	44	0	-2.67 (0.25)	33	1	-2.74 (0.29)	0.08 (-0.69, 0.85)	0.8447	0.04 (-0.41, 0.50)	0.8457	
	Eastern Europe	172	6	-2.99 (0.12)	161	1	-2.62 (0.13)	-0.36 (-0.71, -0.02)	0.0392	-0.23 (-0.44, -0.01)	0.0392	
	Latin-America	38	1	-2.66 (0.34)	52	0	-2.71 (0.29)	0.04 (-0.84, 0.93)	0.9199	0.02 (-0.40, 0.44)	0.9203	
	Asia	20	0	-3.19 (0.32)	26	0	-2.96 (0.28)	-0.23 (-1.08, 0.63)	0.5974	-0.16 (-0.74, 0.43)	0.6008	
	Other	13	0	-2.12 (0.65)	15	0	-2.10 (0.61)	-0.02 (-1.86, 1.81)	0.9786	-0.01 (-0.75, 0.73)	0.9790	
	Duration of PsA diagnosis											0.8285
	<= 5 years	212	4	-2.85 (0.12)	215	1	-2.58 (0.12)	-0.27 (-0.61, 0.06)	0.1129	-0.15 (-0.34, 0.04)	0.1129	
	> 5 - <= 10 years	67	1	-2.47 (0.20)	80	1	-2.23 (0.19)	-0.25 (-0.79, 0.30)	0.3761	-0.15 (-0.47, 0.18)	0.3775	
	> 10 years	68	3	-2.85 (0.21)	55	0	-2.80 (0.24)	-0.05 (-0.69, 0.58)	0.8718	-0.03 (-0.38, 0.33)	0.8722	
	Baseline hsCRP											0.1082
	<= ULN	87	2	-2.36 (0.16)	101	1	-2.46 (0.15)	0.10 (-0.34, 0.54)	0.6582	0.06 (-0.22, 0.35)	0.6590	
	> ULN	260	6	-2.91 (0.11)	249	1	-2.57 (0.12)	-0.35 (-0.66, -0.03)	0.0334	-0.19 (-0.36, -0.01)	0.0334	
	Number of prior non-biologic DMARDs											0.3565
	<= 1	253	8	-2.81 (0.11)	265	2	-2.50 (0.11)	-0.31 (-0.61, -0.01)	0.0415	-0.18 (-0.35, -0.01)	0.0414	
	> 1	94	0	-2.68 (0.19)	85	0	-2.66 (0.20)	-0.02 (-0.56, 0.51)	0.9285	-0.01 (-0.31, 0.28)	0.9287	
	Current use of non-biologic DMARDs											0.7559
	Yes	275	4	-2.77 (0.10)	267	2	-2.57 (0.10)	-0.20 (-0.49, 0.09)	0.1706	-0.12 (-0.29, 0.05)	0.1709	
	No	72	4	-2.78 (0.22)	83	0	-2.47 (0.21)	-0.31 (-0.91, 0.30)	0.3153	-0.16 (-0.48, 0.15)	0.3157	

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
NRS: Numeric Rating Scale
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochrane`s Q statistic.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.6
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Patient´s global assessment of disease activity (0 - 10 NRS)
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)			ADA 40 mg EOW(N=352)			Difference of LSMeans (95% CI)					
Visit	N*	N**	LSMean (SE)	N*	N**	LSMean (SE)				p-Value	Hedge`s g (95% CI)	p-Value
Week 2			-1.48 (0.10)			-1.77 (0.10)	0.28 (	0.02,	0.55)	0.0369		
Week 4			-1.99 (0.11)			-2.12 (0.11)	0.13 (	-0.15,	0.41)	0.3758		
Week 8			-2.60 (0.12)			-2.55 (0.12)	-0.04 (	-0.36,	0.27)	0.7935		
Week 12			-2.70 (0.12)			-2.70 (0.12)	0.00 (	-0.32,	0.33)	0.9810		
Week 16			-3.07 (0.13)			-2.80 (0.12)	-0.28 (	-0.60,	0.05)	0.0990		
Week 20			-3.41 (0.13)			-2.99 (0.13)	-0.42 (	-0.76,	-0.08)	0.0147		
Week 24			-3.44 (0.13)			-3.04 (0.13)	-0.40 (	-0.74,	-0.05)	0.0240		
Week 28			-3.60 (0.13)			-3.16 (0.13)	-0.44 (	-0.78,	-0.09)	0.0127		
Week 32			-3.64 (0.13)			-3.34 (0.12)	-0.30 (	-0.63,	0.03)	0.0763		
Week 36			-3.75 (0.13)			-3.25 (0.13)	-0.49 (	-0.83,	-0.16)	0.0040		
Week 44			-3.81 (0.13)			-3.25 (0.13)	-0.55 (	-0.89,	-0.22)	0.0012		
Week 56			-3.82 (0.13)			-3.24 (0.13)	-0.58 (	-0.94,	-0.22)	0.0015		
Overall up to Week 56	347	8	-3.10 (0.10)	350	2	-2.85 (0.10)	-0.26 (	-0.51,	-0.00)	0.0467	-0.14 (-0.29, 0.01)	0.0664

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
NRS: Numeric Rating Scale
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, current DMARD use (yes/no), treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.6.1
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Patient´s global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) N*	N**	LSMean (SE)	ADA 40 mg EOW(N=352) N*	N**	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge`s g (95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Overall up to Week 56	Age											NE
	< 65 years	297	7	-3.10 (0.10)	296	1	-2.88 (0.10)	-0.22 (-0.49, 0.06)	0.1207	-0.13 (-0.29, 0.03)	0.1205	
	>= 65 - < 75 years	41	1	-2.78 (0.24)	48	1	-2.49 (0.22)	-0.29 (-0.95, 0.37)	0.3852	-0.18 (-0.60, 0.23)	0.3876	
	>= 75 years	9	0	NE (NE)	6	0	NE (NE)	NE (NE, NE)	NE	NE (NE, NE)	NE	
	Sex											0.3405
	Male	154	2	-3.23 (0.12)	173	0	-3.08 (0.12)	-0.15 (-0.49, 0.18)	0.3746	-0.10 (-0.32, 0.12)	0.3729	
	Female	193	6	-2.99 (0.13)	177	2	-2.60 (0.13)	-0.39 (-0.75, -0.03)	0.0325	-0.22 (-0.43, -0.02)	0.0326	
	BMI											0.1094
	< 25 kg/m2	73	2	-3.31 (0.19)	77	0	-3.42 (0.18)	0.12 (-0.39, 0.63)	0.6489	0.07 (-0.25, 0.39)	0.6498	
	>= 25 kg/m2	274	6	-3.03 (0.10)	273	2	-2.68 (0.10)	-0.36 (-0.64, -0.07)	0.0137	-0.21 (-0.38, -0.04)	0.0137	
	Race											0.2211
	White	317	8	-3.05 (0.10)	311	2	-2.83 (0.10)	-0.22 (-0.48, 0.05)	0.1123	-0.13 (-0.28, 0.03)	0.1124	
	Non-white	30	0	-3.60 (0.28)	39	0	-2.90 (0.24)	-0.70 (-1.44, 0.04)	0.0636	-0.45 (-0.94, 0.03)	0.0653	
	Geographic region											NE
	North America	60	1	-2.74 (0.24)	63	0	-2.37 (0.23)	-0.38 (-1.03, 0.28)	0.2577	-0.20 (-0.56, 0.15)	0.2595	
	Western Europe and Oceania	44	0	-3.04 (0.25)	33	1	-3.27 (0.29)	0.22 (-0.55, 1.00)	0.5651	0.13 (-0.32, 0.58)	0.5675	
	Eastern Europe	172	6	-3.12 (0.12)	161	1	-2.69 (0.12)	-0.43 (-0.76, -0.10)	0.0116	-0.28 (-0.49, -0.06)	0.0115	
	Latin-America	38	1	-3.26 (0.34)	52	0	-3.36 (0.29)	0.10 (-0.78, 0.97)	0.8299	0.05 (-0.37, 0.46)	0.8307	
	Asia	20	0	-3.59 (0.30)	26	0	-3.49 (0.27)	-0.10 (-0.91, 0.71)	0.8045	-0.07 (-0.66, 0.51)	0.8068	
	Other	13	0	NE (NE)	15	0	NE (NE)	NE (NE, NE)	NE	NE (NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis											0.9227
	<= 5 years	212	4	-3.04 (0.12)	215	1	-2.80 (0.12)	-0.24 (-0.56, 0.09)	0.1544	-0.14 (-0.33, 0.05)	0.1543	
	> 5 - <= 10 years	67	1	-2.90 (0.20)	80	1	-2.56 (0.18)	-0.34 (-0.88, 0.20)	0.2167	-0.20 (-0.53, 0.12)	0.2184	
	> 10 years	68	3	-3.49 (0.20)	55	0	-3.31 (0.23)	-0.18 (-0.78, 0.42)	0.5520	-0.11 (-0.46, 0.25)	0.5536	
	Baseline hsCRP											0.3819
	<= ULN	87	2	-2.83 (0.17)	101	1	-2.76 (0.16)	-0.07 (-0.54, 0.40)	0.7844	-0.04 (-0.33, 0.25)	0.7845	
	> ULN	260	6	-3.18 (0.11)	249	1	-2.87 (0.11)	-0.31 (-0.61, -0.01)	0.0402	-0.18 (-0.36, -0.01)	0.0403	
	Number of prior non-biologic DMARDs											0.1842
	<= 1	253	8	-3.11 (0.10)	265	2	-2.75 (0.10)	-0.36 (-0.65, -0.07)	0.0137	-0.22 (-0.39, -0.04)	0.0137	
	> 1	94	0	-3.05 (0.18)	85	0	-3.09 (0.19)	0.04 (-0.48, 0.56)	0.8845	0.02 (-0.27, 0.32)	0.8847	
	Current use of non-biologic DMARDs											0.5338
	Yes	275	4	-3.05 (0.10)	267	2	-2.84 (0.10)	-0.21 (-0.49, 0.07)	0.1412	-0.13 (-0.30, 0.04)	0.1414	
	No	72	4	-3.24 (0.21)	83	0	-2.83 (0.20)	-0.41 (-0.99, 0.17)	0.1609	-0.23 (-0.54, 0.09)	0.1615	

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
NRS: Numeric Rating Scale
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochrane`s Q statistic.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.6.2
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - Patient´s global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) (MI)
(Full Analysis Set)

Visit	ABT-494 15 mg QD(N=355) N*	N**	IMPUTED	LSMean (SE)	ADA 40 mg EOW(N=352) N*	N**	IMPUTED	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge`s g (95% CI)	p-Value
Week 2			12	-1.49 (0.10)			5	-1.77 (0.10)	0.28 (0.01, 0.54)	0.0405		
Week 4			8	-1.98 (0.11)			7	-2.12 (0.11)	0.14 (-0.14, 0.42)	0.3208		
Week 8			12	-2.58 (0.12)			7	-2.55 (0.12)	-0.03 (-0.34, 0.28)	0.8601		
Week 12			14	-2.67 (0.12)			14	-2.70 (0.12)	0.03 (-0.29, 0.35)	0.8548		
Week 16			18	-3.05 (0.12)			15	-2.80 (0.12)	-0.25 (-0.58, 0.07)	0.1259		
Week 20			18	-3.37 (0.13)			15	-2.98 (0.13)	-0.39 (-0.73, -0.05)	0.0241		
Week 24			27	-3.40 (0.13)			23	-3.03 (0.13)	-0.37 (-0.71, -0.03)	0.0353		
Week 28			26	-3.58 (0.13)			25	-3.16 (0.13)	-0.41 (-0.76, -0.07)	0.0179		
Week 32			32	-3.61 (0.12)			31	-3.34 (0.12)	-0.27 (-0.60, 0.06)	0.1036		
Week 36			30	-3.72 (0.13)			27	-3.24 (0.13)	-0.48 (-0.82, -0.14)	0.0056		
Week 44			41	-3.80 (0.13)			44	-3.25 (0.12)	-0.55 (-0.89, -0.22)	0.0012		
Week 56			42	-3.79 (0.14)			53	-3.22 (0.14)	-0.57 (-0.94, -0.20)	0.0027		
Overall up to Week 56	355	0		-3.09 (0.10)	352	0		-2.85 (0.10)	-0.24 (-0.49, 0.01)	0.0625	-0.13 (-0.28, 0.02)	0.0835

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region,
baseline score as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
In the case that the imputed values are out of the defined range of the endpoint, the imputed values are set to the minimum or maximum of the endpoint`s range, respectively.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, current DMARD use (yes/no), treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.7
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) VAS score
(Full Analysis Set)

	ABT-494 15 mg QD(N=355)			ADA 40 mg EOW(N=352)			Difference of LSMeans (95% CI)					
Visit	N*	N**	LSMean (SE)	N*	N**	LSMean (SE)				p-Value	Hedge`s g (95% CI)			p-Value
Week 12			13.29 (1.15)			13.42 (1.13)	-0.13 (| -3.05, | 2.80)	0.9325				
Week 24			16.85 (1.21)			14.35 (1.18)	2.49 (| -0.59, | 5.58)	0.1126				
Week 36			19.52 (1.19)			16.58 (1.17)	2.94 (| -0.12, | 6.00)	0.0597				
Week 56			21.90 (1.14)			17.36 (1.13)	4.54 (| 1.61, | 7.48)	0.0025				
Overall up to Week 56	341	14	17.99 (0.98)	348	4	15.48 (0.95)	2.51 (	0.08,	4.93)	0.0428	0.14 (-0.01,	0.29)		0.0671

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, current DMARD use (yes/no), treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.7.1
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) VAS score - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) N*	N**	LSMean (SE)	ADA 40 mg EOW(N=352) N*	N**	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)			p-Value	Hedge`s g (95% CI)			p-Value	Interaction p-Value
Overall up to Week 56	Age															0.1438
	< 65 years	291	13	18.26 (0.95)	294	3	16.51 (0.95)	1.75 (	-0.89,	4.39)	0.1945	0.11 (	-0.05,	0.27)	0.1947	
	>= 65 - < 75 years	41	1	15.53 (2.33)	48	1	10.12 (2.12)	5.41 (	-0.89,	11.71)	0.0915	0.36 (	-0.06,	0.78)	0.0913	
	>= 75 years	9	0	26.20 (7.29)	6	0	4.88 (8.75)	21.32 (	-3.53,	46.17)	0.0861	0.92 (	-0.18,	2.03)	0.1003	
	Sex															0.4271
	Male	151	5	20.23 (1.24)	172	1	18.38 (1.16)	1.84 (	-1.50,	5.19)	0.2791	0.12 (	-0.10,	0.34)	0.2777	
	Female	190	9	16.42 (1.20)	176	3	12.65 (1.26)	3.78 (	0.36,	7.20)	0.0306	0.23 (	0.02,	0.43)	0.0303	
	BMI															0.5263
	< 25 kg/m2	72	3	21.72 (1.93)	75	2	20.75 (1.91)	0.97 (	-4.39,	6.33)	0.7217	0.06 (	-0.26,	0.38)	0.7225	
	>= 25 kg/m2	269	11	17.02 (0.97)	273	2	14.13 (0.96)	2.89 (	0.20,	5.58)	0.0350	0.18 (	0.01,	0.35)	0.0351	
	Race															0.5394
	White	311	14	18.22 (0.92)	310	3	15.39 (0.92)	2.83 (	0.27,	5.39)	0.0300	0.17 (	0.02,	0.33)	0.0302	
	Non-white	30	0	16.73 (2.86)	38	1	16.38 (2.54)	0.35 (	-7.29,	8.00)	0.9273	0.02 (	-0.46,	0.50)	0.9278	
	Geographic region															0.1469
	North America	58	3	9.24 (2.00)	63	0	10.80 (1.93)	-1.55 (	-7.07,	3.97)	0.5789	-0.10 (	-0.46,	0.26)	0.5799	
	Western Europe and Oceania	44	0	16.25 (2.53)	33	1	18.34 (2.92)	-2.09 (	-9.79,	5.62)	0.5906	-0.12 (	-0.57,	0.33)	0.5931	
	Eastern Europe	170	8	20.64 (1.22)	161	1	14.70 (1.26)	5.94 (	2.49,	9.39)	0.0008	0.37 (	0.15,	0.59)	0.0008	
	Latin-America	36	3	24.10 (2.68)	52	0	21.90 (2.24)	2.20 (	-4.76,	9.15)	0.5314	0.14 (	-0.29,	0.56)	0.5337	
	Asia	20	0	17.43 (3.70)	25	1	19.37 (3.29)	-1.94 (	-11.96,	8.07)	0.6974	-0.12 (	-0.70,	0.47)	0.6999	
	Other	13	0	12.01 (4.18)	14	1	9.27 (4.06)	2.74 (	-9.29,	14.77)	0.6426	0.18 (	-0.58,	0.93)	0.6495	
	Duration of PsA diagnosis															0.4414
	<= 5 years	208	8	17.90 (1.13)	214	2	15.13 (1.11)	2.77 (	-0.35,	5.90)	0.0815	0.17 (	-0.02,	0.36)	0.0814	
	> 5 - <= 10 years	66	2	14.46 (2.07)	79	2	14.27 (1.90)	0.19 (	-5.37,	5.75)	0.9468	0.01 (	-0.32,	0.34)	0.9469	
	> 10 years	67	4	23.04 (1.83)	55	0	17.83 (2.03)	5.22 (	-0.22,	10.65)	0.0599	0.34 (	-0.01,	0.70)	0.0599	
	Baseline hsCRP															0.3543
	<= ULN	86	3	14.64 (1.73)	101	1	14.02 (1.60)	0.62 (	-4.04,	5.28)	0.7936	0.04 (	-0.25,	0.33)	0.7941	
	> ULN	255	11	19.26 (1.01)	247	3	16.08 (1.03)	3.18 (	0.34,	6.03)	0.0283	0.20 (	0.02,	0.37)	0.0284	
	Number of prior non-biologic DMARDs															0.1484
	<= 1	247	14	17.55 (1.02)	264	3	13.96 (0.99)	3.58 (	0.80,	6.36)	0.0117	0.22 (	0.05,	0.40)	0.0118	
	> 1	94	0	19.59 (1.72)	84	1	20.17 (1.82)	-0.58 (	-5.54,	4.37)	0.8168	-0.03 (	-0.33,	0.26)	0.8173	
	Current use of non-biologic DMARDs															0.1362
	Yes	270	9	18.62 (0.97)	267	2	15.09 (0.98)	3.53 (	0.83,	6.23)	0.0106	0.22 (	0.05,	0.39)	0.0106	
	No	71	5	15.92 (2.01)	81	2	16.99 (1.89)	-1.07 (	-6.52,	4.39)	0.6996	-0.06 (	-0.38,	0.26)	0.7005	

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
No Imputation Method: all observed data will be used in the analysis.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the differences of LSMeans in the subgroups using Cochrane`s Q statistic.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.3.7.2
Mixed Effects Model with Repeated Measure for Changes from Baseline - EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) VAS score (MI)
(Full Analysis Set)

Visit	ABT-494 15 mg QD(N=355) N*	N**	IMPUTED	LSMean (SE)	ADA 40 mg EOW(N=352) N*	N**	IMPUTED	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge`s g (95% CI)	p-Value
Week 12			11	13.43 (1.15)			7	13.61 (1.11)	-0.18 (-3.07, 2.71)	0.9043		
Week 24			26	16.84 (1.18)			21	14.43 (1.17)	2.41 (-0.62, 5.45)	0.1193		
Week 36			28	19.41 (1.17)			25	16.53 (1.17)	2.88 (-0.12, 5.87)	0.0600		
Week 56			42	21.69 (1.12)			52	17.34 (1.16)	4.35 (1.44, 7.26)	0.0034		
Overall up to Week 56	355	0		17.84 (0.97)	352	0		15.48 (0.96)	2.37 (-0.01, 4.75)	0.0514	0.13 (-0.02, 0.28)	0.0835

N: Number of subjects, N*: Number of subjects included in model, N**: Number of subjects not included in model, LS: Least Squares, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region,
baseline score as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
In the case that the imputed values are out of the defined range of the endpoint, the imputed values are set to the minimum or maximum of the endpoint`s range, respectively.
Mixed effects model on change from baseline adjusted for baseline score, current DMARD use (yes/no), treatment group, visit and interaction between treatment and visit.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.1
Summary of Response for Disease Activity Score (DAS28) based on High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) <= 3.2
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 2	Number of subjects with Response, n (%)	79 (22.3)	80 (22.7)
	Number of imputations, n (%)	19 (5.4)	16 (4.5)
Week 4	Number of subjects with Response, n (%)	123 (34.6)	113 (32.1)
	Number of imputations, n (%)	19 (5.4)	15 (4.3)
Week 8	Number of subjects with Response, n (%)	173 (48.7)	161 (45.7)
	Number of imputations, n (%)	27 (7.6)	24 (6.8)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	193 (54.4)	182 (51.7)
	Number of imputations, n (%)	24 (6.8)	23 (6.5)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	218 (61.4)	204 (58.0)
	Number of imputations, n (%)	33 (9.3)	23 (6.5)
Week 20	Number of subjects with Response, n (%)	246 (69.3)	206 (58.5)
	Number of imputations, n (%)	32 (9.0)	32 (9.1)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	229 (64.5)	219 (62.2)
	Number of imputations, n (%)	45 (12.7)	37 (10.5)
Week 28	Number of subjects with Response, n (%)	248 (69.9)	214 (60.8)
	Number of imputations, n (%)	42 (11.8)	42 (11.9)
Week 32	Number of subjects with Response, n (%)	247 (69.6)	222 (63.1)
	Number of imputations, n (%)	48 (13.5)	42 (11.9)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	253 (71.3)	235 (66.8)
	Number of imputations, n (%)	49 (13.8)	50 (14.2)
Week 44	Number of subjects with Response, n (%)	244 (68.7)	214 (60.8)
	Number of imputations, n (%)	66 (18.6)	73 (20.7)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	244 (68.7)	217 (61.6)
	Number of imputations, n (%)	71 (20.0)	75 (21.3)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.359	
	95% CI	0.996, 1.856	
	p-value	0.0533	
	Relative Risk	1.109	
	95% CI	0.996, 1.236	
	p-value	0.0594	
	Risk Difference	0.069	
	95% CI	-0.001, 0.138	
	p-value	0.0546	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.2
Summary of Response for Minimum Disease Activity for PsA (MDA)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	87 (24.5)	90 (25.6)
	Tender joint count (TJC68) <= 1, n (%)	88 (24.8)	90 (25.6)
	Swollen joint count (SJC66) <= 1, n (%)	170 (47.9)	166 (47.2)
	Psoriasis Area Severity Index (PASI) <= 1 or Body Surface Area (BSA) <= 3%, n (%)	275 (77.5)	267 (75.9)
	Patient's Assessment of Pain <= 1.5 (0 - 10 NRS), n (%)	64 (18.0)	65 (18.5)
	Patient's global assessment of disease activity <= 2 (0 - 10 NRS), n (%)	107 (30.1)	108 (30.7)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) <= 0.5, n (%)	151 (42.5)	147 (41.8)
	Leeds Enthesitis Index (LEI) <= 1, n (%)	275 (77.5)	264 (75.0)
	Number of imputations, n (%)	10 (2.8)	9 (2.6)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	116 (32.7)	114 (32.4)
	Tender joint count (TJC68) <= 1, n (%)	118 (33.2)	118 (33.5)
	Swollen joint count (SJC66) <= 1, n (%)	206 (58.0)	193 (54.8)
	Psoriasis Area Severity Index (PASI) <= 1 or Body Surface Area (BSA) <= 3%, n (%)	282 (79.4)	281 (79.8)
	Patient's Assessment of Pain <= 1.5 (0 - 10 NRS), n (%)	79 (22.3)	80 (22.7)
	Patient's global assessment of disease activity <= 2 (0 - 10 NRS), n (%)	129 (36.3)	118 (33.5)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) <= 0.5, n (%)	165 (46.5)	154 (43.8)
	Leeds Enthesitis Index (LEI) <= 1, n (%)	282 (79.4)	272 (77.3)
	Number of imputations, n (%)	21 (5.9)	18 (5.1)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	131 (36.9)	121 (34.4)
	Tender joint count (TJC68) <= 1, n (%)	134 (37.7)	129 (36.6)
	Swollen joint count (SJC66) <= 1, n (%)	209 (58.9)	198 (56.3)
	Psoriasis Area Severity Index (PASI) <= 1 or Body Surface Area (BSA) <= 3%, n (%)	277 (78.0)	277 (78.7)
	Patient's Assessment of Pain <= 1.5 (0 - 10 NRS), n (%)	99 (27.9)	91 (25.9)
	Patient's global assessment of disease activity <= 2 (0 - 10 NRS), n (%)	147 (41.4)	127 (36.1)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) <= 0.5, n (%)	164 (46.2)	162 (46.0)
	Leeds Enthesitis Index (LEI) <= 1, n (%)	283 (79.7)	265 (75.3)
	Number of imputations, n (%)	28 (7.9)	30 (8.5)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	173 (48.7)	137 (38.9)
	Tender joint count (TJC68) <= 1, n (%)	176 (49.6)	150 (42.6)
	Swollen joint count (SJC66) <= 1, n (%)	250 (70.4)	212 (60.2)
	Psoriasis Area Severity Index (PASI) <= 1 or Body Surface Area (BSA) <= 3%, n (%)	291 (82.0)	279 (79.3)
	Patient's Assessment of Pain <= 1.5 (0 - 10 NRS), n (%)	121 (34.1)	103 (29.3)
	Patient's global assessment of disease activity <= 2 (0 - 10 NRS), n (%)	173 (48.7)	147 (41.8)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) <= 0.5, n (%)	181 (51.0)	156 (44.3)
	Leeds Enthesitis Index (LEI) <= 1, n (%)	285 (80.3)	268 (76.1)
	Number of imputations, n (%)	35 (9.9)	39 (11.1)

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.2
Summary of Response for Minimum Disease Activity for PsA (MDA)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	173 (48.7)	141 (40.1)
	Tender joint count (TJC68) <= 1, n (%)	164 (46.2)	143 (40.6)
	Swollen joint count (SJC66) <= 1, n (%)	236 (66.5)	208 (59.1)
	Psoriasis Area Severity Index (PASI) <= 1 or Body Surface Area (BSA) <= 3%, n (%)	271 (76.3)	257 (73.0)
	Patient's Assessment of Pain <= 1.5 (0 - 10 NRS), n (%)	130 (36.6)	106 (30.1)
	Patient's global assessment of disease activity <= 2 (0 - 10 NRS), n (%)	187 (52.7)	147 (41.8)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) <= 0.5, n (%)	170 (47.9)	149 (42.3)
	Leeds Enthesitis Index (LEI) <= 1, n (%)	272 (76.6)	246 (69.9)
	Number of imputations, n (%)	56 (15.8)	69 (19.6)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.418	
	95% CI	1.052, 1.910	
	p-value	0.0218	
	Relative Risk	1.217	
	95% CI	1.030, 1.437	
	p-value	0.0209	
	Risk Difference	0.086	
	95% CI	0.013, 0.159	
	p-value	0.0216	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.2.1
Summary of Response for Minimum Disease Activity for PsA (MDA) - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.3693
	< 65 years	149/ 304 (49.0)	124/ 297 (41.8)	1.174	(0.984, 1.401)	0.0751	
	>= 65 - < 75 years	19/ 42 (45.2)	16/ 49 (32.7)	1.385	(0.822, 2.335)	0.2209	
	>= 75 years	5/ 9 (55.6)	1/ 6 (16.7)	3.333	(0.508, 21.893)	0.2099	
	Sex						0.2660
	Male	100/ 156 (64.1)	95/ 173 (54.9)	1.167	(0.976, 1.396)	0.0901	
	Female	73/ 199 (36.7)	46/ 179 (25.7)	1.427	(1.048, 1.944)	0.0239	
	BMI						0.0550
	< 25 kg/m2	42/ 75 (56.0)	45/ 77 (58.4)	0.958	(0.728, 1.262)	0.7612	
	>= 25 kg/m2	131/ 280 (46.8)	96/ 275 (34.9)	1.340	(1.093, 1.644)	0.0049	
	Race						0.1952
	White	155/ 325 (47.7)	127/ 313 (40.6)	1.175	(0.986, 1.401)	0.0717	
	Non-white	18/ 30 (60.0)	14/ 39 (35.9)	1.671	(1.003, 2.787)	0.0489	
	Geographic region						0.1135
	North America	26/ 61 (42.6)	18/ 63 (28.6)	1.492	(0.917, 2.428)	0.1075	
	Western Europe and Oceania	22/ 44 (50.0)	12/ 34 (35.3)	1.417	(0.823, 2.437)	0.2084	
	Eastern Europe	92/ 178 (51.7)	67/ 162 (41.4)	1.250	(0.991, 1.576)	0.0596	
	Latin-America	17/ 39 (43.6)	24/ 52 (46.2)	0.944	(0.595, 1.499)	0.8085	
	Asia	13/ 20 (65.0)	11/ 26 (42.3)	1.536	(0.884, 2.669)	0.1275	
	Other	3/ 13 (23.1)	9/ 15 (60.0)	0.385	(0.131, 1.127)	0.0815	
	Duration of PsA diagnosis						0.6530
	<= 5 years	106/ 216 (49.1)	82/ 216 (38.0)	1.293	(1.039, 1.608)	0.0210	
	> 5 - <= 10 years	32/ 68 (47.1)	34/ 81 (42.0)	1.121	(0.783, 1.606)	0.5329	
	> 10 years	35/ 71 (49.3)	25/ 55 (45.5)	1.085	(0.747, 1.576)	0.6703	
	Baseline hsCRP						0.2706
	<= ULN	47/ 89 (52.8)	38/ 102 (37.3)	1.418	(1.030, 1.951)	0.0323	
	> ULN	126/ 266 (47.4)	103/ 250 (41.2)	1.150	(0.946, 1.397)	0.1606	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.9216
	<= 1	124/ 261 (47.5)	105/ 267 (39.3)	1.208	(0.993, 1.470)	0.0588	
	> 1	49/ 94 (52.1)	36/ 85 (42.4)	1.231	(0.898, 1.686)	0.1959	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.4176
	Yes	141/ 279 (50.5)	108/ 269 (40.1)	1.259	(1.045, 1.517)	0.0156	
	No	32/ 76 (42.1)	33/ 83 (39.8)	1.059	(0.729, 1.539)	0.7636	

N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.2.2
Summary of Response for Minimum Disease Activity for PsA (MDA) (MI)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	193.80 (0.5)	156.65 (0.4)
	Number of imputations, n (%)	36 (10.1)	45 (12.8)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.493	
	95% CI	1.098, 2.030	
	p-value	0.0105	
	Relative Risk	1.227	
	95% CI	1.051, 1.433	
	p-value	0.0097	
	Risk Difference	0.099	
	95% CI	0.024, 0.175	
	p-value	0.0101	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model uses logistic regression and includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region, as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.3
Summary of Response for American College of Rheumatology (ACR) 20
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 2	Number of subjects with Response, n (%)	102 (28.7)	102 (29.0)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 20%, n (%)	169 (47.6)	174 (49.4)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 20%, n (%)	212 (59.7)	212 (60.2)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	177 (49.9)	184 (52.3)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	187 (52.7)	198 (56.3)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	175 (49.3)	147 (41.8)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 20%, n (%)	135 (38.0)	140 (39.8)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 20%, n (%)	300 (84.5)	277 (78.7)
	Number of imputations, n (%)	7 (2.0)	3 (0.9)
Week 4	Number of subjects with Response, n (%)	170 (47.9)	165 (46.9)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 20%, n (%)	252 (71.0)	248 (70.5)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 20%, n (%)	272 (76.6)	274 (77.8)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	207 (58.3)	211 (59.9)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	218 (61.4)	229 (65.1)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	255 (71.8)	258 (73.3)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 20%, n (%)	183 (51.5)	154 (43.8)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 20%, n (%)	289 (81.4)	280 (79.5)
	Number of imputations, n (%)	11 (3.1)	9 (2.6)
Week 8	Number of subjects with Response, n (%)	232 (65.4)	213 (60.5)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 20%, n (%)	296 (83.4)	283 (80.4)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 20%, n (%)	310 (87.3)	301 (85.5)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	238 (67.0)	234 (66.5)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	248 (69.9)	244 (69.3)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	297 (83.7)	279 (79.3)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 20%, n (%)	203 (57.2)	183 (52.0)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 20%, n (%)	278 (78.3)	266 (75.6)
	Number of imputations, n (%)	20 (5.6)	11 (3.1)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	254 (71.5)	237 (67.3)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 20%, n (%)	300 (84.5)	284 (80.7)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 20%, n (%)	316 (89.0)	308 (87.5)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	240 (67.6)	246 (69.9)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	247 (69.6)	250 (71.0)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	302 (85.1)	289 (82.1)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 20%, n (%)	220 (62.0)	190 (54.0)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 20%, n (%)	265 (74.6)	255 (72.4)
	Number of imputations, n (%)	17 (4.8)	16 (4.5)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	255 (71.8)	251 (71.3)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 20%, n (%)	308 (86.8)	297 (84.4)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 20%, n (%)	319 (89.9)	310 (88.1)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	247 (69.6)	247 (70.2)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	253 (71.3)	250 (71.0)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	313 (88.2)	302 (85.8)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 20%, n (%)	223 (62.8)	197 (56.0)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 20%, n (%)	280 (78.9)	266 (75.6)
	Number of imputations, n (%)	26 (7.3)	20 (5.7)

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.3
Summary of Response for American College of Rheumatology (ACR) 20
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 20	Number of subjects with Response, n (%)	272 (76.6)	245 (69.6)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 20%, n (%)	310 (87.3)	286 (81.3)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 20%, n (%)	315 (88.7)	305 (86.6)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	266 (74.9)	245 (69.6)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	269 (75.8)	250 (71.0)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	312 (87.9)	302 (85.8)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 20%, n (%)	231 (65.1)	197 (56.0)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 20%, n (%)	277 (78.0)	247 (70.2)
	Number of imputations, n (%)	28 (7.9)	24 (6.8)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	266 (74.9)	243 (69.0)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 20%, n (%)	298 (83.9)	285 (81.0)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 20%, n (%)	308 (86.8)	304 (86.4)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	260 (73.2)	244 (69.3)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	267 (75.2)	247 (70.2)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	304 (85.6)	292 (83.0)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 20%, n (%)	221 (62.3)	196 (55.7)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 20%, n (%)	258 (72.7)	243 (69.0)
	Number of imputations, n (%)	38 (10.7)	31 (8.8)
Week 28	Number of subjects with Response, n (%)	276 (77.7)	257 (73.0)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 20%, n (%)	311 (87.6)	294 (83.5)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 20%, n (%)	320 (90.1)	307 (87.2)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	268 (75.5)	252 (71.6)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	268 (75.5)	249 (70.7)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	309 (87.0)	298 (84.7)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 20%, n (%)	237 (66.8)	202 (57.4)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 20%, n (%)	262 (73.8)	239 (67.9)
	Number of imputations, n (%)	37 (10.4)	34 (9.7)
Week 32	Number of subjects with Response, n (%)	270 (76.1)	259 (73.6)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 20%, n (%)	308 (86.8)	300 (85.2)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 20%, n (%)	312 (87.9)	304 (86.4)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	257 (72.4)	259 (73.6)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	265 (74.6)	257 (73.0)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	310 (87.3)	301 (85.5)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 20%, n (%)	236 (66.5)	190 (54.0)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 20%, n (%)	260 (73.2)	243 (69.0)
	Number of imputations, n (%)	42 (11.8)	40 (11.4)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	272 (76.6)	256 (72.7)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 20%, n (%)	307 (86.5)	295 (83.8)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 20%, n (%)	314 (88.5)	299 (84.9)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	258 (72.7)	242 (68.8)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	262 (73.8)	246 (69.9)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	309 (87.0)	294 (83.5)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 20%, n (%)	237 (66.8)	200 (56.8)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 20%, n (%)	260 (73.2)	244 (69.3)
	Number of imputations, n (%)	44 (12.4)	43 (12.2)

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.3
Summary of Response for American College of Rheumatology (ACR) 20
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 44	Number of subjects with Response, n (%)	273 (76.9)	243 (69.0)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 20%, n (%)	299 (84.2)	281 (79.8)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 20%, n (%)	302 (85.1)	287 (81.5)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	253 (71.3)	232 (65.9)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	258 (72.7)	241 (68.5)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	299 (84.2)	284 (80.7)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 20%, n (%)	225 (63.4)	185 (52.6)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 20%, n (%)	238 (67.0)	216 (61.4)
	Number of imputations, n (%)	55 (15.5)	61 (17.3)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	263 (74.1)	229 (65.1)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 20%, n (%)	299 (84.2)	274 (77.8)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 20%, n (%)	302 (85.1)	274 (77.8)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	258 (72.7)	225 (63.9)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	253 (71.3)	229 (65.1)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 20%, n (%)	301 (84.8)	276 (78.4)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 20%, n (%)	218 (61.4)	182 (51.7)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 20%, n (%)	238 (67.0)	214 (60.8)
	Number of imputations, n (%)	58 (16.3)	72 (20.5)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.534	
	95% CI	1.110, 2.119	
	p-value	0.0095	
	Relative Risk	1.138	
	95% CI	1.032, 1.256	
	p-value	0.0098	
	Risk Difference	0.090	
	95% CI	0.022, 0.158	
	p-value	0.0090	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.4
Summary of Response for American College of Rheumatology (ACR) 50
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 2	Number of subjects with Response, n (%)	14 (3.9)	30 (8.5)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 50%, n (%)	72 (20.3)	74 (21.0)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 50%, n (%)	126 (35.5)	116 (33.0)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	58 (16.3)	84 (23.9)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	63 (17.7)	80 (22.7)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	59 (16.6)	59 (16.8)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 50%, n (%)	61 (17.2)	71 (20.2)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 50%, n (%)	270 (76.1)	216 (61.4)
	Number of imputations, n (%)	7 (2.0)	3 (0.9)
Week 4	Number of subjects with Response, n (%)	52 (14.6)	68 (19.3)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 50%, n (%)	154 (43.4)	151 (42.9)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 50%, n (%)	194 (54.6)	188 (53.4)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	99 (27.9)	100 (28.4)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	101 (28.5)	99 (28.1)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	120 (33.8)	117 (33.2)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 50%, n (%)	96 (27.0)	91 (25.9)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 50%, n (%)	259 (73.0)	221 (62.8)
	Number of imputations, n (%)	12 (3.4)	8 (2.3)
Week 8	Number of subjects with Response, n (%)	118 (33.2)	102 (29.0)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 50%, n (%)	226 (63.7)	199 (56.5)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 50%, n (%)	257 (72.4)	239 (67.9)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	144 (40.6)	140 (39.8)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	141 (39.7)	147 (41.8)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	205 (57.7)	164 (46.6)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 50%, n (%)	121 (34.1)	105 (29.8)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 50%, n (%)	239 (67.3)	210 (59.7)
	Number of imputations, n (%)	15 (4.2)	12 (3.4)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	136 (38.3)	135 (38.4)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 50%, n (%)	244 (68.7)	228 (64.8)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 50%, n (%)	277 (78.0)	265 (75.3)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	147 (41.4)	148 (42.0)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	157 (44.2)	157 (44.6)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	224 (63.1)	221 (62.8)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 50%, n (%)	142 (40.0)	119 (33.8)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 50%, n (%)	227 (63.9)	192 (54.5)
	Number of imputations, n (%)	18 (5.1)	16 (4.5)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	170 (47.9)	160 (45.5)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 50%, n (%)	269 (75.8)	253 (71.9)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 50%, n (%)	293 (82.5)	278 (79.0)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	167 (47.0)	159 (45.2)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	185 (52.1)	166 (47.2)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	262 (73.8)	243 (69.0)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 50%, n (%)	146 (41.1)	129 (36.6)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 50%, n (%)	239 (67.3)	204 (58.0)
	Number of imputations, n (%)	26 (7.3)	20 (5.7)

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.4
Summary of Response for American College of Rheumatology (ACR) 50
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 20	Number of subjects with Response, n (%)	184 (51.8)	159 (45.2)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 50%, n (%)	274 (77.2)	255 (72.4)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 50%, n (%)	296 (83.4)	279 (79.3)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	200 (56.3)	169 (48.0)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	206 (58.0)	177 (50.3)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	270 (76.1)	246 (69.9)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 50%, n (%)	165 (46.5)	130 (36.9)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 50%, n (%)	243 (68.5)	186 (52.8)
	Number of imputations, n (%)	27 (7.6)	23 (6.5)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	189 (53.2)	162 (46.0)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 50%, n (%)	270 (76.1)	257 (73.0)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 50%, n (%)	292 (82.3)	274 (77.8)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	199 (56.1)	172 (48.9)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	198 (55.8)	174 (49.4)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	263 (74.1)	248 (70.5)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 50%, n (%)	157 (44.2)	134 (38.1)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 50%, n (%)	229 (64.5)	190 (54.0)
	Number of imputations, n (%)	34 (9.6)	31 (8.8)
Week 28	Number of subjects with Response, n (%)	212 (59.7)	178 (50.6)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 50%, n (%)	290 (81.7)	264 (75.0)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 50%, n (%)	299 (84.2)	285 (81.0)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	209 (58.9)	186 (52.8)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	211 (59.4)	181 (51.4)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	278 (78.3)	255 (72.4)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 50%, n (%)	172 (48.5)	133 (37.8)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 50%, n (%)	229 (64.5)	194 (55.1)
	Number of imputations, n (%)	36 (10.1)	34 (9.7)
Week 32	Number of subjects with Response, n (%)	208 (58.6)	174 (49.4)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 50%, n (%)	287 (80.8)	262 (74.4)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 50%, n (%)	299 (84.2)	292 (83.0)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	196 (55.2)	180 (51.1)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	202 (56.9)	185 (52.6)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	280 (78.9)	261 (74.1)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 50%, n (%)	170 (47.9)	138 (39.2)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 50%, n (%)	234 (65.9)	195 (55.4)
	Number of imputations, n (%)	42 (11.8)	39 (11.1)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	210 (59.2)	175 (49.7)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 50%, n (%)	291 (82.0)	262 (74.4)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 50%, n (%)	304 (85.6)	284 (80.7)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	206 (58.0)	177 (50.3)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	213 (60.0)	186 (52.8)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	292 (82.3)	266 (75.6)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 50%, n (%)	175 (49.3)	141 (40.1)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 50%, n (%)	227 (63.9)	188 (53.4)
	Number of imputations, n (%)	44 (12.4)	44 (12.5)

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.4
Summary of Response for American College of Rheumatology (ACR) 50
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 44	Number of subjects with Response, n (%)	214 (60.3)	171 (48.6)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 50%, n (%)	280 (78.9)	263 (74.7)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 50%, n (%)	293 (82.5)	276 (78.4)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	205 (57.7)	171 (48.6)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	205 (57.7)	180 (51.1)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	281 (79.2)	265 (75.3)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 50%, n (%)	164 (46.2)	137 (38.9)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 50%, n (%)	198 (55.8)	165 (46.9)
	Number of imputations, n (%)	56 (15.8)	63 (17.9)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	215 (60.6)	180 (51.1)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 50%, n (%)	278 (78.3)	262 (74.4)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 50%, n (%)	292 (82.3)	271 (77.0)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	212 (59.7)	177 (50.3)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	211 (59.4)	186 (52.8)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 50%, n (%)	283 (79.7)	255 (72.4)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 50%, n (%)	171 (48.2)	134 (38.1)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 50%, n (%)	214 (60.3)	173 (49.1)
	Number of imputations, n (%)	59 (16.6)	71 (20.2)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.462	
	95% CI	1.085, 1.971	
	p-value	0.0126	
	Relative Risk	1.185	
	95% CI	1.038, 1.352	
	p-value	0.0118	
	Risk Difference	0.094	
	95% CI	0.021, 0.166	
	p-value	0.0119	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.5
Summary of Response for American College of Rheumatology (ACR) 70
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 2	Number of subjects with Response, n (%)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 70%, n (%)	30 (8.5)	35 (9.9)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 70%, n (%)	66 (18.6)	57 (16.2)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	11 (3.1)	27 (7.7)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	15 (4.2)	27 (7.7)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	10 (2.8)	15 (4.3)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 70%, n (%)	32 (9.0)	39 (11.1)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 70%, n (%)	219 (61.7)	153 (43.5)
	Number of imputations, n (%)	6 (1.7)	3 (0.9)
Week 4	Number of subjects with Response, n (%)	14 (3.9)	19 (5.4)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 70%, n (%)	75 (21.1)	77 (21.9)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 70%, n (%)	116 (32.7)	124 (35.2)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	29 (8.2)	45 (12.8)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	30 (8.5)	37 (10.5)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	43 (12.1)	38 (10.8)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 70%, n (%)	54 (15.2)	54 (15.3)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 70%, n (%)	208 (58.6)	151 (42.9)
	Number of imputations, n (%)	10 (2.8)	6 (1.7)
Week 8	Number of subjects with Response, n (%)	29 (8.2)	40 (11.4)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 70%, n (%)	148 (41.7)	133 (37.8)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 70%, n (%)	189 (53.2)	182 (51.7)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	50 (14.1)	66 (18.8)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	60 (16.9)	68 (19.3)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	76 (21.4)	74 (21.0)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 70%, n (%)	79 (22.3)	69 (19.6)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 70%, n (%)	195 (54.9)	147 (41.8)
	Number of imputations, n (%)	13 (3.7)	11 (3.1)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	58 (16.3)	52 (14.8)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 70%, n (%)	171 (48.2)	164 (46.6)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 70%, n (%)	223 (62.8)	213 (60.5)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	71 (20.0)	66 (18.8)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	72 (20.3)	78 (22.2)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	116 (32.7)	114 (32.4)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 70%, n (%)	102 (28.7)	79 (22.4)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 70%, n (%)	185 (52.1)	143 (40.6)
	Number of imputations, n (%)	16 (4.5)	15 (4.3)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	83 (23.4)	69 (19.6)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 70%, n (%)	209 (58.9)	186 (52.8)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 70%, n (%)	242 (68.2)	230 (65.3)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	90 (25.4)	74 (21.0)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	87 (24.5)	77 (21.9)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	161 (45.4)	152 (43.2)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 70%, n (%)	105 (29.6)	87 (24.7)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 70%, n (%)	201 (56.6)	146 (41.5)
	Number of imputations, n (%)	23 (6.5)	18 (5.1)

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.5
Summary of Response for American College of Rheumatology (ACR) 70
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 20	Number of subjects with Response, n (%)	105 (29.6)	80 (22.7)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 70%, n (%)	224 (63.1)	207 (58.8)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 70%, n (%)	255 (71.8)	229 (65.1)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	110 (31.0)	88 (25.0)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	114 (32.1)	97 (27.6)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	178 (50.1)	159 (45.2)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 70%, n (%)	124 (34.9)	98 (27.8)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 70%, n (%)	194 (54.6)	135 (38.4)
	Number of imputations, n (%)	26 (7.3)	23 (6.5)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	104 (29.3)	83 (23.6)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 70%, n (%)	226 (63.7)	205 (58.2)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 70%, n (%)	252 (71.0)	237 (67.3)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	112 (31.5)	94 (26.7)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	124 (34.9)	93 (26.4)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	178 (50.1)	170 (48.3)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 70%, n (%)	125 (35.2)	98 (27.8)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 70%, n (%)	191 (53.8)	129 (36.6)
	Number of imputations, n (%)	35 (9.9)	31 (8.8)
Week 28	Number of subjects with Response, n (%)	123 (34.6)	90 (25.6)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 70%, n (%)	248 (69.9)	219 (62.2)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 70%, n (%)	275 (77.5)	247 (70.2)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	125 (35.2)	98 (27.8)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	133 (37.5)	106 (30.1)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	203 (57.2)	171 (48.6)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 70%, n (%)	132 (37.2)	99 (28.1)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 70%, n (%)	187 (52.7)	145 (41.2)
	Number of imputations, n (%)	33 (9.3)	33 (9.4)
Week 32	Number of subjects with Response, n (%)	126 (35.5)	93 (26.4)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 70%, n (%)	253 (71.3)	220 (62.5)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 70%, n (%)	278 (78.3)	252 (71.6)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	130 (36.6)	98 (27.8)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	130 (36.6)	106 (30.1)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	212 (59.7)	173 (49.1)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 70%, n (%)	129 (36.3)	97 (27.6)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 70%, n (%)	191 (53.8)	135 (38.4)
	Number of imputations, n (%)	41 (11.5)	39 (11.1)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	128 (36.1)	104 (29.5)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 70%, n (%)	257 (72.4)	233 (66.2)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 70%, n (%)	286 (80.6)	260 (73.9)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	133 (37.5)	106 (30.1)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	142 (40.0)	110 (31.3)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	213 (60.0)	192 (54.5)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 70%, n (%)	134 (37.7)	99 (28.1)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 70%, n (%)	193 (54.4)	145 (41.2)
	Number of imputations, n (%)	46 (13.0)	43 (12.2)

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.5
Summary of Response for American College of Rheumatology (ACR) 70
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 44	Number of subjects with Response, n (%)	131 (36.9)	98 (27.8)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 70%, n (%)	248 (69.9)	222 (63.1)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 70%, n (%)	276 (77.7)	243 (69.0)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	130 (36.6)	111 (31.5)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	137 (38.6)	101 (28.7)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	212 (59.7)	184 (52.3)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 70%, n (%)	124 (34.9)	105 (29.8)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 70%, n (%)	166 (46.8)	121 (34.4)
	Number of imputations, n (%)	56 (15.8)	61 (17.3)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	151 (42.5)	106 (30.1)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 70%, n (%)	257 (72.4)	223 (63.4)
	Swollen joint count (SJC666) improvement >= 70%, n (%)	267 (75.2)	239 (67.9)
	Patient's Assessment of Pain (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	144 (40.6)	112 (31.8)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	154 (43.4)	107 (30.4)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement >= 70%, n (%)	223 (62.8)	191 (54.3)
	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) improvement >= 70%, n (%)	135 (38.0)	105 (29.8)
	High-Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP) improvement >= 70%, n (%)	174 (49.0)	124 (35.2)
	Number of imputations, n (%)	56 (15.8)	68 (19.3)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.715	
	95% CI	1.258, 2.339	
	p-value	0.0007	
	Relative Risk	1.411	
	95% CI	1.156, 1.724	
	p-value	0.0007	
	Risk Difference	0.124	
	95% CI	0.053, 0.194	
	p-value	0.0006	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.6
Summary of Response for Modified Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) response
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 2	Number of subjects with Response, n (%)	151 (42.5)	154 (43.8)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 30%, n (%)	130 (36.6)	137 (38.9)
	Swollen joint count (SJC66) improvement >= 30%, n (%)	181 (51.0)	174 (49.4)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	240 (67.6)	248 (70.5)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	243 (68.5)	231 (65.6)
	Number of imputations, n (%)	8 (2.3)	3 (0.9)
Week 4	Number of subjects with Response, n (%)	226 (63.7)	223 (63.4)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 30%, n (%)	222 (62.5)	212 (60.2)
	Swollen joint count (SJC66) improvement >= 30%, n (%)	245 (69.0)	240 (68.2)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	259 (73.0)	263 (74.7)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	306 (86.2)	294 (83.5)
	Number of imputations, n (%)	11 (3.1)	8 (2.3)
Week 8	Number of subjects with Response, n (%)	278 (78.3)	259 (73.6)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 30%, n (%)	271 (76.3)	249 (70.7)
	Swollen joint count (SJC66) improvement >= 30%, n (%)	294 (82.8)	283 (80.4)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	279 (78.6)	276 (78.4)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	327 (92.1)	306 (86.9)
	Number of imputations, n (%)	16 (4.5)	11 (3.1)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	282 (79.4)	270 (76.7)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 30%, n (%)	281 (79.2)	269 (76.4)
	Swollen joint count (SJC66) improvement >= 30%, n (%)	310 (87.3)	298 (84.7)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	273 (76.9)	275 (78.1)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	318 (89.6)	309 (87.8)
	Number of imputations, n (%)	20 (5.6)	16 (4.5)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	286 (80.6)	280 (79.5)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 30%, n (%)	300 (84.5)	286 (81.3)
	Swollen joint count (SJC66) improvement >= 30%, n (%)	313 (88.2)	301 (85.5)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	271 (76.3)	273 (77.6)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	320 (90.1)	314 (89.2)
	Number of imputations, n (%)	28 (7.9)	20 (5.7)
Week 20	Number of subjects with Response, n (%)	297 (83.7)	279 (79.3)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 30%, n (%)	305 (85.9)	279 (79.3)
	Swollen joint count (SJC66) improvement >= 30%, n (%)	313 (88.2)	297 (84.4)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	283 (79.7)	272 (77.3)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	318 (89.6)	316 (89.8)
	Number of imputations, n (%)	27 (7.6)	23 (6.5)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	298 (83.9)	277 (78.7)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 30%, n (%)	294 (82.8)	277 (78.7)
	Swollen joint count (SJC66) improvement >= 30%, n (%)	304 (85.6)	299 (84.9)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	283 (79.7)	265 (75.3)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	310 (87.3)	301 (85.5)
	Number of imputations, n (%)	35 (9.9)	31 (8.8)
Week 28	Number of subjects with Response, n (%)	289 (81.4)	276 (78.4)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 30%, n (%)	304 (85.6)	287 (81.5)
	Swollen joint count (SJC66) improvement >= 30%, n (%)	318 (89.6)	300 (85.2)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	275 (77.5)	272 (77.3)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	319 (89.9)	307 (87.2)
	Number of imputations, n (%)	35 (9.9)	33 (9.4)

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.6
Summary of Response for Modified Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) response
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 32	Number of subjects with Response, n (%)	295 (83.1)	281 (79.8)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 30%, n (%)	302 (85.1)	289 (82.1)
	Swollen joint count (SJC66) improvement >= 30%, n (%)	309 (87.0)	300 (85.2)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	282 (79.4)	276 (78.4)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	312 (87.9)	304 (86.4)
	Number of imputations, n (%)	42 (11.8)	40 (11.4)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	290 (81.7)	286 (81.3)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 30%, n (%)	306 (86.2)	287 (81.5)
	Swollen joint count (SJC66) improvement >= 30%, n (%)	310 (87.3)	296 (84.1)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	278 (78.3)	273 (77.6)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	312 (87.9)	299 (84.9)
	Number of imputations, n (%)	44 (12.4)	42 (11.9)
Week 44	Number of subjects with Response, n (%)	286 (80.6)	267 (75.9)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 30%, n (%)	297 (83.7)	278 (79.0)
	Swollen joint count (SJC66) improvement >= 30%, n (%)	298 (83.9)	285 (81.0)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	267 (75.2)	258 (73.3)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	302 (85.1)	285 (81.0)
	Number of imputations, n (%)	54 (15.2)	61 (17.3)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	278 (78.3)	254 (72.2)
	Tender joint count (TJC68) improvement >= 30%, n (%)	296 (83.4)	273 (77.6)
	Swollen joint count (SJC66) improvement >= 30%, n (%)	298 (83.9)	273 (77.6)
	Patient's global assessment of disease activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	264 (74.4)	249 (70.7)
	Physician's global assessment of Disease Activity (0 - 10 NRS) improvement, n (%)	303 (85.4)	277 (78.7)
	Number of imputations, n (%)	58 (16.3)	70 (19.9)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.390	
	95% CI	0.986, 1.960	
	p-value	0.0604	
	Relative Risk	1.084	
	95% CI	0.995, 1.180	
	p-value	0.0636	
	Risk Difference	0.061	
	95% CI	-0.003, 0.124	
	p-value	0.0613	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable, NRS: Numeric Rating Scale
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.7
Summary of Response for Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) < 2.4
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	42 (11.8)	44 (12.5)
	Number of imputations, n (%)	17 (4.8)	13 (3.7)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	96 (27.0)	81 (23.0)
	Number of imputations, n (%)	33 (9.3)	32 (9.1)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	119 (33.5)	101 (28.7)
	Number of imputations, n (%)	39 (11.0)	42 (11.9)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	120 (33.8)	104 (29.5)
	Number of imputations, n (%)	71 (20.0)	75 (21.3)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.215	
	95% CI	0.884, 1.669	
	p-value	0.2303	
	Relative Risk	1.145	
	95% CI	0.922, 1.423	
	p-value	0.2212	
	Risk Difference	0.041	
	95% CI	-0.028, 0.110	
	p-value	0.2413	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.7.1
Summary of Response for Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) < 2.4 - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.4652
	< 65 years	102/ 304 (33.6)	92/ 297 (31.0)	1.083	(0.859, 1.366)	0.4998	
	>= 65 - < 75 years	15/ 42 (35.7)	11/ 49 (22.4)	1.591	(0.822, 3.078)	0.1679	
	>= 75 years	3/ 9 (33.3)	1/ 6 (16.7)	2.000	(0.267, 14.982)	0.4999	
	Sex						0.4512
	Male	70/ 156 (44.9)	70/ 173 (40.5)	1.109	(0.863, 1.425)	0.4190	
	Female	50/ 199 (25.1)	34/ 179 (19.0)	1.323	(0.899, 1.946)	0.1556	
	BMI						0.4099
	< 25 kg/m2	39/ 75 (52.0)	39/ 77 (50.6)	1.027	(0.753, 1.399)	0.8677	
	>= 25 kg/m2	81/ 280 (28.9)	65/ 275 (23.6)	1.224	(0.924, 1.621)	0.1584	
	Race						0.3436
	White	106/ 325 (32.6)	92/ 313 (29.4)	1.110	(0.880, 1.400)	0.3798	
	Non-white	14/ 30 (46.7)	12/ 39 (30.8)	1.517	(0.827, 2.782)	0.1784	
	Geographic region						0.3316
	North America	18/ 61 (29.5)	11/ 63 (17.5)	1.690	(0.871, 3.277)	0.1205	
	Western Europe and Oceania	14/ 44 (31.8)	12/ 34 (35.3)	0.902	(0.481, 1.689)	0.7462	
	Eastern Europe	62/ 178 (34.8)	50/ 162 (30.9)	1.129	(0.831, 1.532)	0.4383	
	Latin-America	12/ 39 (30.8)	17/ 52 (32.7)	0.941	(0.511, 1.734)	0.8459	
	Asia	12/ 20 (60.0)	9/ 26 (34.6)	1.733	(0.916, 3.281)	0.0911	
	Other	2/ 13 (15.4)	5/ 15 (33.3)	0.462	(0.107, 1.991)	0.2999	
	Duration of PsA diagnosis						0.0989
	<= 5 years	78/ 216 (36.1)	66/ 216 (30.6)	1.182	(0.904, 1.545)	0.2220	
	> 5 - <= 10 years	16/ 68 (23.5)	26/ 81 (32.1)	0.733	(0.430, 1.249)	0.2533	
	> 10 years	26/ 71 (36.6)	12/ 55 (21.8)	1.678	(0.934, 3.017)	0.0835	
	Baseline hsCRP						0.4755
	<= ULN	34/ 89 (38.2)	30/ 102 (29.4)	1.299	(0.870, 1.938)	0.2004	
	> ULN	86/ 266 (32.3)	74/ 250 (29.6)	1.092	(0.844, 1.414)	0.5033	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.8857
	<= 1	88/ 261 (33.7)	78/ 267 (29.2)	1.154	(0.897, 1.486)	0.2660	
	> 1	32/ 94 (34.0)	26/ 85 (30.6)	1.113	(0.727, 1.705)	0.6228	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.1135
	Yes	100/ 279 (35.8)	77/ 269 (28.6)	1.252	(0.980, 1.601)	0.0726	
	No	20/ 76 (26.3)	27/ 83 (32.5)	0.809	(0.497, 1.317)	0.3939	

N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.8
Summary of Response for Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) < 3.2
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	106 (29.9)	104 (29.5)
	Number of imputations, n (%)	17 (4.8)	13 (3.7)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	160 (45.1)	141 (40.1)
	Number of imputations, n (%)	33 (9.3)	32 (9.1)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	194 (54.6)	158 (44.9)
	Number of imputations, n (%)	39 (11.0)	42 (11.9)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	192 (54.1)	155 (44.0)
	Number of imputations, n (%)	71 (20.0)	75 (21.3)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.490	
	95% CI	1.107, 2.005	
	p-value	0.0085	
	Relative Risk	1.225	
	95% CI	1.053, 1.426	
	p-value	0.0086	
	Risk Difference	0.099	
	95% CI	0.026, 0.172	
	p-value	0.0081	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.8.1
Summary of Response for Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) < 3.2 - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.5866
	< 65 years	168/ 304 (55.3)	137/ 297 (46.1)	1.198	(1.022, 1.405)	0.0261	
	>= 65 - < 75 years	20/ 42 (47.6)	17/ 49 (34.7)	1.373	(0.834, 2.259)	0.2128	
	>= 75 years	4/ 9 (44.4)	1/ 6 (16.7)	2.667	(0.386, 18.419)	0.3199	
	Sex						0.0416
	Male	99/ 156 (63.5)	100/ 173 (57.8)	1.098	(0.922, 1.307)	0.2937	
	Female	93/ 199 (46.7)	55/ 179 (30.7)	1.521	(1.167, 1.983)	0.0019	
	BMI						0.2143
	< 25 kg/m2	49/ 75 (65.3)	47/ 77 (61.0)	1.070	(0.839, 1.365)	0.5833	
	>= 25 kg/m2	143/ 280 (51.1)	108/ 275 (39.3)	1.300	(1.079, 1.567)	0.0057	
	Race						0.1994
	White	172/ 325 (52.9)	139/ 313 (44.4)	1.192	(1.015, 1.400)	0.0326	
	Non-white	20/ 30 (66.7)	16/ 39 (41.0)	1.625	(1.033, 2.557)	0.0359	
	Geographic region						0.4280
	North America	31/ 61 (50.8)	19/ 63 (30.2)	1.685	(1.075, 2.642)	0.0229	
	Western Europe and Oceania	19/ 44 (43.2)	16/ 34 (47.1)	0.918	(0.561, 1.501)	0.7319	
	Eastern Europe	104/ 178 (58.4)	76/ 162 (46.9)	1.245	(1.014, 1.529)	0.0362	
	Latin-America	19/ 39 (48.7)	24/ 52 (46.2)	1.056	(0.683, 1.632)	0.8079	
	Asia	14/ 20 (70.0)	13/ 26 (50.0)	1.400	(0.867, 2.262)	0.1692	
	Other	5/ 13 (38.5)	7/ 15 (46.7)	0.824	(0.344, 1.977)	0.6649	
	Duration of PsA diagnosis						0.8697
	<= 5 years	115/ 216 (53.2)	91/ 216 (42.1)	1.264	(1.035, 1.544)	0.0219	
	> 5 - <= 10 years	39/ 68 (57.4)	38/ 81 (46.9)	1.223	(0.897, 1.666)	0.2030	
	> 10 years	38/ 71 (53.5)	26/ 55 (47.3)	1.132	(0.795, 1.612)	0.4911	
	Baseline hsCRP						0.2079
	<= ULN	55/ 89 (61.8)	44/ 102 (43.1)	1.433	(1.087, 1.888)	0.0108	
	> ULN	137/ 266 (51.5)	111/ 250 (44.4)	1.160	(0.968, 1.390)	0.1085	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.3875
	<= 1	137/ 261 (52.5)	110/ 267 (41.2)	1.274	(1.060, 1.531)	0.0099	
	> 1	55/ 94 (58.5)	45/ 85 (52.9)	1.105	(0.850, 1.438)	0.4559	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.8645
	Yes	156/ 279 (55.9)	122/ 269 (45.4)	1.233	(1.043, 1.458)	0.0143	
	No	36/ 76 (47.4)	33/ 83 (39.8)	1.191	(0.835, 1.700)	0.3341	

N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.8.2
Summary of Response for Psoriatic arthritis disease activity score (PASDAS) < 3.2 (MI)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	221.35 (0.6)	177.75 (0.5)
	Number of imputations, n (%)	59 (16.6)	62 (17.6)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.615	
	95% CI	1.175, 2.220	
	p-value	0.0032	
	Relative Risk	1.232	
	95% CI	1.073, 1.414	
	p-value	0.0031	
	Risk Difference	0.117	
	95% CI	0.040, 0.193	
	p-value	0.0029	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region,
baseline score as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
In the case that the imputed values are out of the defined range of the endpoint, the imputed values are set to the minimum or maximum of the endpoint`s range, respectively.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.9
Summary of Response for Disease Activity In Psoriatic Arthritis (DAPSA) score <= 3.3
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 2	Number of subjects with Response, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Number of imputations, n (%)	19 (5.4)	16 (4.5)
Week 4	Number of subjects with Response, n (%)	2 (0.6)	5 (1.4)
	Number of imputations, n (%)	19 (5.4)	15 (4.3)
Week 8	Number of subjects with Response, n (%)	5 (1.4)	8 (2.3)
	Number of imputations, n (%)	27 (7.6)	24 (6.8)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	25 (7.0)	11 (3.1)
	Number of imputations, n (%)	24 (6.8)	23 (6.5)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	28 (7.9)	23 (6.5)
	Number of imputations, n (%)	33 (9.3)	23 (6.5)
Week 20	Number of subjects with Response, n (%)	35 (9.9)	26 (7.4)
	Number of imputations, n (%)	32 (9.0)	32 (9.1)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	38 (10.7)	24 (6.8)
	Number of imputations, n (%)	45 (12.7)	37 (10.5)
Week 28	Number of subjects with Response, n (%)	49 (13.8)	35 (9.9)
	Number of imputations, n (%)	42 (11.8)	42 (11.9)
Week 32	Number of subjects with Response, n (%)	55 (15.5)	34 (9.7)
	Number of imputations, n (%)	48 (13.5)	42 (11.9)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	54 (15.2)	34 (9.7)
	Number of imputations, n (%)	49 (13.8)	50 (14.2)
Week 44	Number of subjects with Response, n (%)	59 (16.6)	35 (9.9)
	Number of imputations, n (%)	66 (18.6)	73 (20.7)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	66 (18.6)	39 (11.1)
	Number of imputations, n (%)	70 (19.7)	75 (21.3)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.837	
	95% CI	1.199, 2.817	
	p-value	0.0052	
	Relative Risk	1.678	
	95% CI	1.162, 2.423	
	p-value	0.0057	
	Risk Difference	0.078	
	95% CI	0.025, 0.130	
	p-value	0.0036	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.9.1
Summary of Response for Disease Activity In Psoriatic Arthritis (DAPSA) score <= 3.3 - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.9504
	< 65 years	58/ 304 (19.1)	35/ 297 (11.8)	1.619	(1.099, 2.386)	0.0149	
	>= 65 - < 75 years	5/ 42 (11.9)	3/ 49 (6.1)	1.944	(0.494, 7.658)	0.3417	
	>= 75 years	3/ 9 (33.3)	1/ 6 (16.7)	2.000	(0.267, 14.982)	0.4999	
	Sex						0.7005
	Male	44/ 156 (28.2)	29/ 173 (16.8)	1.683	(1.110, 2.550)	0.0142	
	Female	22/ 199 (11.1)	10/ 179 (5.6)	1.979	(0.964, 4.064)	0.0631	
	BMI						0.0728
	< 25 kg/m2	21/ 75 (28.0)	19/ 77 (24.7)	1.135	(0.666, 1.933)	0.6420	
	>= 25 kg/m2	45/ 280 (16.1)	20/ 275 (7.3)	2.210	(1.341, 3.642)	0.0019	
	Race						0.5964
	White	60/ 325 (18.5)	33/ 313 (10.5)	1.751	(1.179, 2.600)	0.0055	
	Non-white	6/ 30 (20.0)	6/ 39 (15.4)	1.300	(0.466, 3.629)	0.6164	
	Geographic region						0.9897
	North America	8/ 61 (13.1)	4/ 63 (6.3)	2.066	(0.656, 6.507)	0.2153	
	Western Europe and Oceania	8/ 44 (18.2)	5/ 34 (14.7)	1.236	(0.444, 3.442)	0.6846	
	Eastern Europe	36/ 178 (20.2)	19/ 162 (11.7)	1.724	(1.032, 2.881)	0.0375	
	Latin-America	8/ 39 (20.5)	6/ 52 (11.5)	1.778	(0.671, 4.707)	0.2468	
	Asia	5/ 20 (25.0)	4/ 26 (15.4)	1.625	(0.500, 5.280)	0.4194	
	Other	1/ 13 (7.7)	1/ 15 (6.7)	1.154	(0.080, 16.669)	0.9164	
	Duration of PsA diagnosis						0.0394
	<= 5 years	44/ 216 (20.4)	21/ 216 (9.7)	2.095	(1.291, 3.401)	0.0028	
	> 5 - <= 10 years	7/ 68 (10.3)	13/ 81 (16.0)	0.641	(0.271, 1.516)	0.3117	
	> 10 years	15/ 71 (21.1)	5/ 55 (9.1)	2.324	(0.900, 6.003)	0.0816	
	Baseline hsCRP						0.3008
	<= ULN	20/ 89 (22.5)	10/ 102 (9.8)	2.292	(1.134, 4.634)	0.0209	
	> ULN	46/ 266 (17.3)	29/ 250 (11.6)	1.491	(0.968, 2.295)	0.0697	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.3044
	<= 1	53/ 261 (20.3)	29/ 267 (10.9)	1.870	(1.229, 2.844)	0.0034	
	> 1	13/ 94 (13.8)	10/ 85 (11.8)	1.176	(0.544, 2.540)	0.6808	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.1102
	Yes	54/ 279 (19.4)	26/ 269 (9.7)	2.002	(1.294, 3.099)	0.0018	
	No	12/ 76 (15.8)	13/ 83 (15.7)	1.008	(0.491, 2.072)	0.9825	

N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.9.2
Summary of Response for Disease Activity In Psoriatic Arthritis (DAPSA) score <= 3.3 (MI)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	74.85 (0.2)	47.55 (0.1)
	Number of imputations, n (%)	58 (16.3)	63 (17.9)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.713	
	95% CI	1.113, 2.636	
	p-value	0.0144	
	Relative Risk	1.561	
	95% CI	1.090, 2.235	
	p-value	0.0152	
	Risk Difference	0.077	
	95% CI	0.017, 0.138	
	p-value	0.0124	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region,
baseline score as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
In the case that the imputed values are out of the defined range of the endpoint, the imputed values are set to the minimum or maximum of the endpoint`s range, respectively.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.10
Summary of Response for Disease Activity In Psoriatic Arthritis (DAPSA) score <= 15
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 2	Number of subjects with Response, n (%)	30 (8.5)	36 (10.2)
	Number of imputations, n (%)	19 (5.4)	16 (4.5)
Week 4	Number of subjects with Response, n (%)	60 (16.9)	72 (20.5)
	Number of imputations, n (%)	19 (5.4)	15 (4.3)
Week 8	Number of subjects with Response, n (%)	114 (32.1)	119 (33.8)
	Number of imputations, n (%)	27 (7.6)	24 (6.8)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	133 (37.5)	133 (37.8)
	Number of imputations, n (%)	24 (6.8)	23 (6.5)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	162 (45.6)	159 (45.2)
	Number of imputations, n (%)	33 (9.3)	23 (6.5)
Week 20	Number of subjects with Response, n (%)	187 (52.7)	152 (43.2)
	Number of imputations, n (%)	32 (9.0)	32 (9.1)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	177 (49.9)	181 (51.4)
	Number of imputations, n (%)	45 (12.7)	37 (10.5)
Week 28	Number of subjects with Response, n (%)	203 (57.2)	167 (47.4)
	Number of imputations, n (%)	42 (11.8)	42 (11.9)
Week 32	Number of subjects with Response, n (%)	209 (58.9)	179 (50.9)
	Number of imputations, n (%)	48 (13.5)	42 (11.9)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	214 (60.3)	194 (55.1)
	Number of imputations, n (%)	49 (13.8)	50 (14.2)
Week 44	Number of subjects with Response, n (%)	201 (56.6)	174 (49.4)
	Number of imputations, n (%)	66 (18.6)	73 (20.7)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	204 (57.5)	184 (52.3)
	Number of imputations, n (%)	70 (19.7)	75 (21.3)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.229	
	95% CI	0.914, 1.654	
	p-value	0.1728	
	Relative Risk	1.097	
	95% CI	0.959, 1.254	
	p-value	0.1770	
	Risk Difference	0.051	
	95% CI	-0.022, 0.124	
	p-value	0.1726	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.10.1
Summary of Response for Disease Activity In Psoriatic Arthritis (DAPSA) score <= 15 - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.5815
	< 65 years	176/ 304 (57.9)	158/ 297 (53.2)	1.088	(0.943, 1.256)	0.2477	
	>= 65 - < 75 years	24/ 42 (57.1)	25/ 49 (51.0)	1.120	(0.766, 1.637)	0.5581	
	>= 75 years	4/ 9 (44.4)	1/ 6 (16.7)	2.667	(0.386, 18.419)	0.3199	
	Sex						0.5353
	Male	114/ 156 (73.1)	116/ 173 (67.1)	1.090	(0.946, 1.255)	0.2329	
	Female	90/ 199 (45.2)	68/ 179 (38.0)	1.191	(0.935, 1.516)	0.1573	
	BMI						0.6168
	< 25 kg/m2	52/ 75 (69.3)	51/ 77 (66.2)	1.047	(0.841, 1.303)	0.6827	
	>= 25 kg/m2	152/ 280 (54.3)	133/ 275 (48.4)	1.122	(0.954, 1.321)	0.1640	
	Race						0.8048
	White	188/ 325 (57.8)	164/ 313 (52.4)	1.104	(0.959, 1.271)	0.1677	
	Non-white	16/ 30 (53.3)	20/ 39 (51.3)	1.040	(0.661, 1.637)	0.8654	
	Geographic region						0.2380
	North America	30/ 61 (49.2)	21/ 63 (33.3)	1.475	(0.957, 2.274)	0.0780	
	Western Europe and Oceania	21/ 44 (47.7)	16/ 34 (47.1)	1.014	(0.633, 1.626)	0.9533	
	Eastern Europe	116/ 178 (65.2)	93/ 162 (57.4)	1.135	(0.957, 1.346)	0.1453	
	Latin-America	22/ 39 (56.4)	28/ 52 (53.8)	1.048	(0.721, 1.522)	0.8071	
	Asia	12/ 20 (60.0)	18/ 26 (69.2)	0.867	(0.558, 1.346)	0.5240	
	Other	3/ 13 (23.1)	8/ 15 (53.3)	0.433	(0.144, 1.299)	0.1354	
	Duration of PsA diagnosis						0.7202
	<= 5 years	123/ 216 (56.9)	111/ 216 (51.4)	1.108	(0.931, 1.319)	0.2475	
	> 5 - <= 10 years	39/ 68 (57.4)	40/ 81 (49.4)	1.161	(0.859, 1.569)	0.3300	
	> 10 years	42/ 71 (59.2)	33/ 55 (60.0)	0.986	(0.738, 1.317)	0.9235	
	Baseline hsCRP						0.2210
	<= ULN	57/ 89 (64.0)	52/ 102 (51.0)	1.256	(0.982, 1.606)	0.0689	
	> ULN	147/ 266 (55.3)	132/ 250 (52.8)	1.047	(0.892, 1.228)	0.5752	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.5663
	<= 1	147/ 261 (56.3)	134/ 267 (50.2)	1.122	(0.956, 1.317)	0.1585	
	> 1	57/ 94 (60.6)	50/ 85 (58.8)	1.031	(0.810, 1.312)	0.8050	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.7456
	Yes	162/ 279 (58.1)	144/ 269 (53.5)	1.085	(0.934, 1.260)	0.2865	
	No	42/ 76 (55.3)	40/ 83 (48.2)	1.147	(0.849, 1.550)	0.3729	

N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.11
Summary of Response for Tender joint count (TJC68) <= 1
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 2	Number of subjects with Response, n (%)	13 (3.7)	18 (5.1)
	Number of imputations, n (%)	5 (1.4)	2 (0.6)
Week 4	Number of subjects with Response, n (%)	33 (9.3)	30 (8.5)
	Number of imputations, n (%)	9 (2.5)	6 (1.7)
Week 8	Number of subjects with Response, n (%)	71 (20.0)	69 (19.6)
	Number of imputations, n (%)	12 (3.4)	9 (2.6)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	88 (24.8)	90 (25.6)
	Number of imputations, n (%)	15 (4.2)	15 (4.3)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	118 (33.2)	118 (33.5)
	Number of imputations, n (%)	20 (5.6)	17 (4.8)
Week 20	Number of subjects with Response, n (%)	135 (38.0)	127 (36.1)
	Number of imputations, n (%)	24 (6.8)	23 (6.5)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	134 (37.7)	129 (36.6)
	Number of imputations, n (%)	31 (8.7)	30 (8.5)
Week 28	Number of subjects with Response, n (%)	157 (44.2)	128 (36.4)
	Number of imputations, n (%)	29 (8.2)	33 (9.4)
Week 32	Number of subjects with Response, n (%)	156 (43.9)	143 (40.6)
	Number of imputations, n (%)	38 (10.7)	37 (10.5)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	176 (49.6)	150 (42.6)
	Number of imputations, n (%)	39 (11.0)	42 (11.9)
Week 44	Number of subjects with Response, n (%)	171 (48.2)	147 (41.8)
	Number of imputations, n (%)	51 (14.4)	61 (17.3)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	164 (46.2)	143 (40.6)
	Number of imputations, n (%)	52 (14.6)	70 (19.9)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.250	
	95% CI	0.928, 1.685	
	p-value	0.1424	
	Relative Risk	1.136	
	95% CI	0.959, 1.345	
	p-value	0.1393	
	Risk Difference	0.054	
	95% CI	-0.018, 0.127	
	p-value	0.1432	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.11.1
Summary of Response for Tender joint count (TJC68) <= 1 - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.2597
	< 65 years	142/ 304 (46.7)	128/ 297 (43.1)	1.084	(0.908, 1.294)	0.3740	
	>= 65 - < 75 years	17/ 42 (40.5)	14/ 49 (28.6)	1.417	(0.797, 2.517)	0.2350	
	>= 75 years	5/ 9 (55.6)	1/ 6 (16.7)	3.333	(0.508, 21.893)	0.2099	
	Sex						0.0695
	Male	88/ 156 (56.4)	95/ 173 (54.9)	1.027	(0.847, 1.246)	0.7848	
	Female	76/ 199 (38.2)	48/ 179 (26.8)	1.424	(1.055, 1.922)	0.0207	
	BMI						0.7228
	< 25 kg/m2	39/ 75 (52.0)	37/ 77 (48.1)	1.082	(0.787, 1.488)	0.6266	
	>= 25 kg/m2	125/ 280 (44.6)	106/ 275 (38.5)	1.158	(0.950, 1.412)	0.1464	
	Race						0.8267
	White	151/ 325 (46.5)	129/ 313 (41.2)	1.127	(0.945, 1.345)	0.1831	
	Non-white	13/ 30 (43.3)	14/ 39 (35.9)	1.207	(0.672, 2.169)	0.5289	
	Geographic region						0.5891
	North America	23/ 61 (37.7)	13/ 63 (20.6)	1.827	(1.021, 3.270)	0.0423	
	Western Europe and Oceania	21/ 44 (47.7)	14/ 34 (41.2)	1.159	(0.698, 1.924)	0.5682	
	Eastern Europe	85/ 178 (47.8)	74/ 162 (45.7)	1.045	(0.833, 1.313)	0.7022	
	Latin-America	22/ 39 (56.4)	27/ 52 (51.9)	1.086	(0.743, 1.589)	0.6691	
	Asia	8/ 20 (40.0)	11/ 26 (42.3)	0.945	(0.470, 1.903)	0.8752	
	Other	5/ 13 (38.5)	4/ 15 (26.7)	1.442	(0.487, 4.268)	0.5082	
	Duration of PsA diagnosis						0.2985
	<= 5 years	100/ 216 (46.3)	87/ 216 (40.3)	1.149	(0.925, 1.428)	0.2080	
	> 5 - <= 10 years	33/ 68 (48.5)	29/ 81 (35.8)	1.355	(0.926, 1.984)	0.1174	
	> 10 years	31/ 71 (43.7)	27/ 55 (49.1)	0.889	(0.610, 1.297)	0.5425	
	Baseline hsCRP						0.5647
	<= ULN	42/ 89 (47.2)	39/ 102 (38.2)	1.234	(0.887, 1.717)	0.2118	
	> ULN	122/ 266 (45.9)	104/ 250 (41.6)	1.103	(0.906, 1.342)	0.3304	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.9464
	<= 1	118/ 261 (45.2)	106/ 267 (39.7)	1.139	(0.933, 1.390)	0.2010	
	> 1	46/ 94 (48.9)	37/ 85 (43.5)	1.124	(0.818, 1.545)	0.4709	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.6866
	Yes	133/ 279 (47.7)	111/ 269 (41.3)	1.155	(0.957, 1.395)	0.1330	
	No	31/ 76 (40.8)	32/ 83 (38.6)	1.058	(0.721, 1.553)	0.7734	

N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.12
Summary of Response for Swollen joint count (SJC66) <= 1
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 2	Number of subjects with Response, n (%)	41 (11.5)	45 (12.8)
	Number of imputations, n (%)	5 (1.4)	2 (0.6)
Week 4	Number of subjects with Response, n (%)	74 (20.8)	89 (25.3)
	Number of imputations, n (%)	9 (2.5)	6 (1.7)
Week 8	Number of subjects with Response, n (%)	141 (39.7)	145 (41.2)
	Number of imputations, n (%)	12 (3.4)	9 (2.6)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	170 (47.9)	166 (47.2)
	Number of imputations, n (%)	15 (4.2)	15 (4.3)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	206 (58.0)	193 (54.8)
	Number of imputations, n (%)	20 (5.6)	17 (4.8)
Week 20	Number of subjects with Response, n (%)	217 (61.1)	191 (54.3)
	Number of imputations, n (%)	24 (6.8)	23 (6.5)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	209 (58.9)	198 (56.3)
	Number of imputations, n (%)	31 (8.7)	30 (8.5)
Week 28	Number of subjects with Response, n (%)	237 (66.8)	207 (58.8)
	Number of imputations, n (%)	29 (8.2)	33 (9.4)
Week 32	Number of subjects with Response, n (%)	243 (68.5)	211 (59.9)
	Number of imputations, n (%)	38 (10.7)	37 (10.5)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	250 (70.4)	212 (60.2)
	Number of imputations, n (%)	39 (11.0)	42 (11.9)
Week 44	Number of subjects with Response, n (%)	240 (67.6)	207 (58.8)
	Number of imputations, n (%)	51 (14.4)	61 (17.3)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	236 (66.5)	208 (59.1)
	Number of imputations, n (%)	52 (14.6)	70 (19.9)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.361	
	95% CI	1.000, 1.853	
	p-value	0.0501	
	Relative Risk	1.118	
	95% CI	0.999, 1.251	
	p-value	0.0516	
	Risk Difference	0.071	
	95% CI	0.000, 0.141	
	p-value	0.0491	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.12.1
Summary of Response for Swollen joint count (SJC66) <= 1 - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.7635
	< 65 years	208/ 304 (68.4)	178/ 297 (59.9)	1.142	(1.012, 1.288)	0.0310	
	>= 65 - < 75 years	24/ 42 (57.1)	28/ 49 (57.1)	1.000	(0.700, 1.429)	1.0000	
	>= 75 years	4/ 9 (44.4)	2/ 6 (33.3)	1.333	(0.347, 5.127)	0.6755	
	Sex						0.0903
	Male	118/ 156 (75.6)	125/ 173 (72.3)	1.047	(0.921, 1.190)	0.4840	
	Female	118/ 199 (59.3)	83/ 179 (46.4)	1.279	(1.052, 1.554)	0.0135	
	BMI						0.1347
	< 25 kg/m2	50/ 75 (66.7)	53/ 77 (68.8)	0.969	(0.778, 1.206)	0.7755	
	>= 25 kg/m2	186/ 280 (66.4)	155/ 275 (56.4)	1.179	(1.032, 1.347)	0.0156	
	Race						0.4214
	White	215/ 325 (66.2)	187/ 313 (59.7)	1.107	(0.982, 1.248)	0.0951	
	Non-white	21/ 30 (70.0)	21/ 39 (53.8)	1.300	(0.895, 1.888)	0.1683	
	Geographic region						0.8982
	North America	29/ 61 (47.5)	24/ 63 (38.1)	1.248	(0.828, 1.882)	0.2903	
	Western Europe and Oceania	27/ 44 (61.4)	19/ 34 (55.9)	1.098	(0.751, 1.605)	0.6291	
	Eastern Europe	132/ 178 (74.2)	109/ 162 (67.3)	1.102	(0.960, 1.265)	0.1672	
	Latin-America	29/ 39 (74.4)	31/ 52 (59.6)	1.247	(0.933, 1.667)	0.1351	
	Asia	13/ 20 (65.0)	17/ 26 (65.4)	0.994	(0.649, 1.522)	0.9784	
	Other	6/ 13 (46.2)	8/ 15 (53.3)	0.865	(0.407, 1.840)	0.7071	
	Duration of PsA diagnosis						0.8877
	<= 5 years	143/ 216 (66.2)	125/ 216 (57.9)	1.144	(0.986, 1.327)	0.0756	
	> 5 - <= 10 years	45/ 68 (66.2)	48/ 81 (59.3)	1.117	(0.871, 1.431)	0.3828	
	> 10 years	48/ 71 (67.6)	35/ 55 (63.6)	1.062	(0.822, 1.373)	0.6439	
	Baseline hsCRP						0.2800
	<= ULN	59/ 89 (66.3)	54/ 102 (52.9)	1.252	(0.990, 1.585)	0.0612	
	> ULN	177/ 266 (66.5)	154/ 250 (61.6)	1.080	(0.949, 1.230)	0.2439	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.8215
	<= 1	170/ 261 (65.1)	156/ 267 (58.4)	1.115	(0.974, 1.275)	0.1135	
	> 1	66/ 94 (70.2)	52/ 85 (61.2)	1.148	(0.926, 1.422)	0.2081	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.8585
	Yes	194/ 279 (69.5)	168/ 269 (62.5)	1.113	(0.987, 1.256)	0.0817	
	No	42/ 76 (55.3)	40/ 83 (48.2)	1.147	(0.849, 1.550)	0.3729	

N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.13
Summary of Response for Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75 response
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=183)	ADA 40 mg EOW (N=181)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	95 (51.9)	89 (49.2)
	Number of imputations, n (%)	7 (3.8)	0 (0.0)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	115 (62.8)	100 (55.2)
	Number of imputations, n (%)	9 (4.9)	3 (1.7)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	120 (65.6)	114 (63.0)
	Number of imputations, n (%)	12 (6.6)	9 (5.0)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	129 (70.5)	126 (69.6)
	Number of imputations, n (%)	18 (9.8)	13 (7.2)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	123 (67.2)	120 (66.3)
	Number of imputations, n (%)	26 (14.2)	31 (17.1)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.036	
	95% CI	0.669, 1.603	
	p-value	0.8746	
	Relative Risk	1.008	
	95% CI	0.871, 1.166	
	p-value	0.9174	
	Risk Difference	0.007	
	95% CI	-0.091, 0.104	
	p-value	0.8953	

Analysis based on subjects with >= 3% BSA psoriasis at baseline.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.13.1
Summary of Response for Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75 response - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=183) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=181) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.7213
	< 65 years	107/ 162 (66.0)	100/ 153 (65.4)	1.011	(0.861, 1.186)	0.8974	
	>= 65 - < 75 years	14/ 18 (77.8)	19/ 25 (76.0)	1.023	(0.735, 1.425)	0.8911	
	>= 75 years	2/ 3 (66.7)	1/ 3 (33.3)	2.000	(0.334, 11.969)	0.4477	
	Sex						0.0217
	Male	60/ 90 (66.7)	74/ 97 (76.3)	0.874	(0.727, 1.050)	0.1497	
	Female	63/ 93 (67.7)	46/ 84 (54.8)	1.237	(0.973, 1.572)	0.0820	
	BMI						0.4679
	< 25 kg/m2	21/ 27 (77.8)	29/ 35 (82.9)	0.939	(0.730, 1.207)	0.6223	
	>= 25 kg/m2	102/ 156 (65.4)	91/ 146 (62.3)	1.049	(0.885, 1.244)	0.5813	
	Race						0.5095
	White	110/ 165 (66.7)	107/ 160 (66.9)	0.997	(0.855, 1.162)	0.9682	
	Non-white	13/ 18 (72.2)	13/ 21 (61.9)	1.167	(0.750, 1.814)	0.4935	
	Geographic region						0.5277
	North America	14/ 24 (58.3)	15/ 29 (51.7)	1.128	(0.692, 1.837)	0.6290	
	Western Europe and Oceania	6/ 12 (50.0)	6/ 10 (60.0)	0.833	(0.390, 1.780)	0.6378	
	Eastern Europe	74/ 102 (72.5)	62/ 87 (71.3)	1.018	(0.851, 1.218)	0.8449	
	Latin-America	14/ 24 (58.3)	24/ 35 (68.6)	0.851	(0.567, 1.276)	0.4347	
	Asia	7/ 11 (63.6)	10/ 13 (76.9)	0.827	(0.484, 1.415)	0.4888	
	Other	8/ 10 (80.0)	3/ 7 (42.9)	1.867	(0.752, 4.636)	0.1788	
	Duration of PsA diagnosis						0.7589
	<= 5 years	76/ 110 (69.1)	69/ 106 (65.1)	1.061	(0.880, 1.280)	0.5328	
	> 5 - <= 10 years	21/ 32 (65.6)	28/ 41 (68.3)	0.961	(0.693, 1.332)	0.8108	
	> 10 years	26/ 41 (63.4)	23/ 34 (67.6)	0.937	(0.675, 1.302)	0.7001	
	Baseline hsCRP						0.3380
	<= ULN	29/ 41 (70.7)	32/ 41 (78.0)	0.906	(0.702, 1.170)	0.4496	
	> ULN	94/ 142 (66.2)	88/ 140 (62.9)	1.053	(0.886, 1.252)	0.5582	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.0208
	<= 1	100/ 148 (67.6)	89/ 145 (61.4)	1.101	(0.928, 1.306)	0.2700	
	> 1	23/ 35 (65.7)	31/ 36 (86.1)	0.763	(0.581, 1.003)	0.0522	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.2282
	Yes	97/ 146 (66.4)	95/ 138 (68.8)	0.965	(0.822, 1.134)	0.6653	
	No	26/ 37 (70.3)	25/ 43 (58.1)	1.209	(0.870, 1.680)	0.2589	

Analysis based on subjects with >= 3% BSA psoriasis at baseline.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.14
Summary of Response for Psoriasis Area Severity Index (PASI) 90 response
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=183)	ADA 40 mg EOW (N=181)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	60 (32.8)	58 (32.0)
	Number of imputations, n (%)	7 (3.8)	0 (0.0)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	71 (38.8)	75 (41.4)
	Number of imputations, n (%)	9 (4.9)	3 (1.7)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	78 (42.6)	86 (47.5)
	Number of imputations, n (%)	12 (6.6)	9 (5.0)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	96 (52.5)	88 (48.6)
	Number of imputations, n (%)	18 (9.8)	13 (7.2)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	93 (50.8)	91 (50.3)
	Number of imputations, n (%)	26 (14.2)	31 (17.1)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.010	
	95% CI	0.668, 1.525	
	p-value	0.9641	
	Relative Risk	0.998	
	95% CI	0.815, 1.223	
	p-value	0.9884	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.100, 0.105	
	p-value	0.9602	

Analysis based on subjects with >= 3% BSA psoriasis at baseline.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.14.1
Summary of Response for Psoriasis Area Severity Index (PASI) 90 response - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=183) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=181) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	79/ 162 (48.8)	77/ 153 (50.3)	0.969	(0.775, 1.211)	0.7817	
	>= 65 - < 75 years	12/ 18 (66.7)	14/ 25 (56.0)	1.190	(0.739, 1.918)	0.4737	
	>= 75 years	2/ 3 (66.7)	0/ 3 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.0863
	Male	47/ 90 (52.2)	58/ 97 (59.8)	0.873	(0.676, 1.128)	0.3005	
	Female	46/ 93 (49.5)	33/ 84 (39.3)	1.259	(0.900, 1.762)	0.1790	
	BMI						0.6650
	< 25 kg/m2	16/ 27 (59.3)	22/ 35 (62.9)	0.943	(0.630, 1.411)	0.7745	
	>= 25 kg/m2	77/ 156 (49.4)	69/ 146 (47.3)	1.044	(0.827, 1.319)	0.7156	
	Race						0.6322
	White	83/ 165 (50.3)	78/ 160 (48.8)	1.032	(0.828, 1.285)	0.7796	
	Non-white	10/ 18 (55.6)	13/ 21 (61.9)	0.897	(0.527, 1.528)	0.6903	
	Geographic region						0.1028
	North America	11/ 24 (45.8)	12/ 29 (41.4)	1.108	(0.600, 2.046)	0.7441	
	Western Europe and Oceania	6/ 12 (50.0)	4/ 10 (40.0)	1.250	(0.485, 3.222)	0.6441	
	Eastern Europe	51/ 102 (50.0)	43/ 87 (49.4)	1.012	(0.759, 1.349)	0.9373	
	Latin-America	13/ 24 (54.2)	20/ 35 (57.1)	0.948	(0.594, 1.512)	0.8222	
	Asia	4/ 11 (36.4)	10/ 13 (76.9)	0.473	(0.205, 1.091)	0.0792	
	Other	8/ 10 (80.0)	2/ 7 (28.6)	2.800	(0.834, 9.405)	0.0958	
	Duration of PsA diagnosis						0.8856
	<= 5 years	57/ 110 (51.8)	54/ 106 (50.9)	1.017	(0.785, 1.319)	0.8977	
	> 5 - <= 10 years	15/ 32 (46.9)	18/ 41 (43.9)	1.068	(0.644, 1.770)	0.7996	
	> 10 years	21/ 41 (51.2)	19/ 34 (55.9)	0.917	(0.601, 1.398)	0.6860	
	Baseline hsCRP						0.4065
	<= ULN	23/ 41 (56.1)	26/ 41 (63.4)	0.885	(0.619, 1.264)	0.5008	
	> ULN	70/ 142 (49.3)	65/ 140 (46.4)	1.062	(0.832, 1.355)	0.6301	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.4768
	<= 1	74/ 148 (50.0)	69/ 145 (47.6)	1.051	(0.831, 1.329)	0.6796	
	> 1	19/ 35 (54.3)	22/ 36 (61.1)	0.888	(0.595, 1.326)	0.5621	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.3664
	Yes	75/ 146 (51.4)	74/ 138 (53.6)	0.958	(0.768, 1.195)	0.7038	
	No	18/ 37 (48.6)	17/ 43 (39.5)	1.231	(0.749, 2.021)	0.4126	

Analysis based on subjects with >= 3% BSA psoriasis at baseline.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.15
Summary of Response for Psoriasis Area Severity Index (PASI) 100 response
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=183)	ADA 40 mg EOW (N=181)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	39 (21.3)	31 (17.1)
	Number of imputations, n (%)	7 (3.8)	0 (0.0)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	43 (23.5)	38 (21.0)
	Number of imputations, n (%)	9 (4.9)	3 (1.7)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	47 (25.7)	53 (29.3)
	Number of imputations, n (%)	12 (6.6)	9 (5.0)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	59 (32.2)	57 (31.5)
	Number of imputations, n (%)	18 (9.8)	13 (7.2)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	65 (35.5)	60 (33.1)
	Number of imputations, n (%)	26 (14.2)	31 (17.1)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.089	
	95% CI	0.704, 1.684	
	p-value	0.7020	
	Relative Risk	1.051	
	95% CI	0.793, 1.393	
	p-value	0.7303	
	Risk Difference	0.021	
	95% CI	-0.075, 0.118	
	p-value	0.6630	

Analysis based on subjects with >= 3% BSA psoriasis at baseline.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.15.1
Summary of Response for Psoriasis Area Severity Index (PASI) 100 response - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=183) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=181) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.1602
	< 65 years	54/ 162 (33.3)	49/ 153 (32.0)	1.041	(0.758, 1.430)	0.8049	
	>= 65 - < 75 years	9/ 18 (50.0)	11/ 25 (44.0)	1.136	(0.599, 2.154)	0.6952	
	>= 75 years	2/ 3 (66.7)	0/ 3 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.1760
	Male	32/ 90 (35.6)	38/ 97 (39.2)	0.908	(0.625, 1.317)	0.6101	
	Female	33/ 93 (35.5)	22/ 84 (26.2)	1.355	(0.862, 2.128)	0.1875	
	BMI						0.1852
	< 25 kg/m2	10/ 27 (37.0)	17/ 35 (48.6)	0.763	(0.419, 1.387)	0.3745	
	>= 25 kg/m2	55/ 156 (35.3)	43/ 146 (29.5)	1.197	(0.861, 1.663)	0.2839	
	Race						0.3582
	White	57/ 165 (34.5)	54/ 160 (33.8)	1.024	(0.757, 1.385)	0.8799	
	Non-white	8/ 18 (44.4)	6/ 21 (28.6)	1.556	(0.664, 3.643)	0.3088	
	Geographic region						0.2215
	North America	9/ 24 (37.5)	8/ 29 (27.6)	1.359	(0.621, 2.977)	0.4427	
	Western Europe and Oceania	6/ 12 (50.0)	2/ 10 (20.0)	2.500	(0.640, 9.766)	0.1875	
	Eastern Europe	33/ 102 (32.4)	32/ 87 (36.8)	0.880	(0.594, 1.303)	0.5225	
	Latin-America	7/ 24 (29.2)	12/ 35 (34.3)	0.851	(0.392, 1.845)	0.6822	
	Asia	4/ 11 (36.4)	5/ 13 (38.5)	0.945	(0.334, 2.678)	0.9159	
	Other	6/ 10 (60.0)	1/ 7 (14.3)	4.200	(0.638, 27.630)	0.1354	
	Duration of PsA diagnosis						0.2374
	<= 5 years	43/ 110 (39.1)	34/ 106 (32.1)	1.219	(0.848, 1.751)	0.2844	
	> 5 - <= 10 years	11/ 32 (34.4)	12/ 41 (29.3)	1.174	(0.598, 2.307)	0.6405	
	> 10 years	11/ 41 (26.8)	14/ 34 (41.2)	0.652	(0.342, 1.243)	0.1935	
	Baseline hsCRP						0.0642
	<= ULN	14/ 41 (34.1)	20/ 41 (48.8)	0.700	(0.413, 1.187)	0.1857	
	> ULN	51/ 142 (35.9)	40/ 140 (28.6)	1.257	(0.893, 1.769)	0.1897	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.6402
	<= 1	54/ 148 (36.5)	51/ 145 (35.2)	1.037	(0.763, 1.410)	0.8146	
	> 1	11/ 35 (31.4)	9/ 36 (25.0)	1.257	(0.595, 2.656)	0.5488	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.5815
	Yes	55/ 146 (37.7)	51/ 138 (37.0)	1.019	(0.754, 1.378)	0.9010	
	No	10/ 37 (27.0)	9/ 43 (20.9)	1.291	(0.588, 2.834)	0.5238	

Analysis based on subjects with >= 3% BSA psoriasis at baseline.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.16
Summary of Response for Resolution of dactylitis (Leeds Dactylitis Index (LDI) = 0)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=113)	ADA 40 mg EOW (N=99)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	84 (74.3)	75 (75.8)
	Number of imputations, n (%)	4 (3.5)	3 (3.0)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	91 (80.5)	79 (79.8)
	Number of imputations, n (%)	6 (5.3)	5 (5.1)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	92 (81.4)	82 (82.8)
	Number of imputations, n (%)	10 (8.8)	9 (9.1)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	95 (84.1)	82 (82.8)
	Number of imputations, n (%)	11 (9.7)	12 (12.1)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	95 (84.1)	76 (76.8)
	Number of imputations, n (%)	13 (11.5)	18 (18.2)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.636	
	95% CI	0.819, 3.268	
	p-value	0.1632	
	Relative Risk	1.084	
	95% CI	0.949, 1.239	
	p-value	0.2332	
	Risk Difference	0.068	
	95% CI	-0.038, 0.174	
	p-value	0.2096	

Analysis based on subjects with baseline presence of dactylitis (LDI > 0).
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.16.1
Summary of Response for Resolution of dactylitis (Leeds Dactylitis Index (LDI) = 0) - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=113) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=99) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	81/ 95 (85.3)	68/ 84 (81.0)	1.053	(0.922, 1.203)	0.4453	
	>= 65 - < 75 years	12/ 15 (80.0)	8/ 13 (61.5)	1.300	(0.790, 2.141)	0.3025	
	>= 75 years	2/ 3 (66.7)	0/ 2 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.4897
	Male	51/ 58 (87.9)	42/ 50 (84.0)	1.047	(0.897, 1.221)	0.5606	
	Female	44/ 55 (80.0)	34/ 49 (69.4)	1.153	(0.918, 1.448)	0.2215	
	BMI						0.5440
	< 25 kg/m2	28/ 33 (84.8)	18/ 25 (72.0)	1.178	(0.887, 1.565)	0.2568	
	>= 25 kg/m2	67/ 80 (83.8)	58/ 74 (78.4)	1.069	(0.916, 1.246)	0.3981	
	Race						0.3039
	White	84/ 100 (84.0)	70/ 89 (78.7)	1.068	(0.930, 1.226)	0.3500	
	Non-white	11/ 13 (84.6)	6/ 10 (60.0)	1.410	(0.808, 2.461)	0.2261	
	Geographic region						NE
	North America	16/ 21 (76.2)	8/ 15 (53.3)	1.429	(0.841, 2.428)	0.1874	
	Western Europe and Oceania	9/ 13 (69.2)	5/ 7 (71.4)	0.969	(0.536, 1.753)	0.9176	
	Eastern Europe	49/ 55 (89.1)	49/ 54 (90.7)	0.982	(0.866, 1.113)	0.7749	
	Latin-America	11/ 12 (91.7)	8/ 14 (57.1)	1.604	(0.988, 2.605)	0.0560	
	Asia	8/ 10 (80.0)	3/ 6 (50.0)	1.600	(0.678, 3.774)	0.2830	
	Other	2/ 2 (100.0)	3/ 3 (100.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						0.7587
	<= 5 years	57/ 69 (82.6)	44/ 60 (73.3)	1.126	(0.934, 1.358)	0.2121	
	> 5 - <= 10 years	18/ 23 (78.3)	19/ 25 (76.0)	1.030	(0.757, 1.401)	0.8521	
	> 10 years	20/ 21 (95.2)	13/ 14 (92.9)	1.026	(0.862, 1.220)	0.7754	
	Baseline hsCRP						0.6893
	<= ULN	21/ 25 (84.0)	13/ 18 (72.2)	1.163	(0.833, 1.624)	0.3749	
	> ULN	74/ 88 (84.1)	63/ 81 (77.8)	1.081	(0.933, 1.253)	0.3003	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.4486
	<= 1	72/ 89 (80.9)	55/ 73 (75.3)	1.074	(0.910, 1.267)	0.3996	
	> 1	23/ 24 (95.8)	21/ 26 (80.8)	1.187	(0.966, 1.457)	0.1025	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.2543
	Yes	73/ 86 (84.9)	63/ 78 (80.8)	1.051	(0.913, 1.209)	0.4876	
	No	22/ 27 (81.5)	13/ 21 (61.9)	1.316	(0.900, 1.926)	0.1571	

Analysis based on subjects with baseline presence of dactylitis (LDI > 0).
N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.17
Summary of Response for Resolution of enthesitis (Leeds Enthesitis Index (LEI) = 0)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=221)	ADA 40 mg EOW (N=215)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	104 (47.1)	96 (44.7)
	Number of imputations, n (%)	10 (4.5)	7 (3.3)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	121 (54.8)	113 (52.6)
	Number of imputations, n (%)	16 (7.2)	9 (4.2)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	129 (58.4)	108 (50.2)
	Number of imputations, n (%)	22 (10.0)	17 (7.9)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	146 (66.1)	129 (60.0)
	Number of imputations, n (%)	29 (13.1)	26 (12.1)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	149 (67.4)	121 (56.3)
	Number of imputations, n (%)	35 (15.8)	47 (21.9)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.609	
	95% CI	1.090, 2.376	
	p-value	0.0168	
	Relative Risk	1.198	
	95% CI	1.032, 1.391	
	p-value	0.0176	
	Risk Difference	0.111	
	95% CI	0.021, 0.202	
	p-value	0.0160	

Analysis based on subjects with baseline presence of enthesitis (LEI > 0).
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.17.1
Summary of Response for Resolution of enthesitis (Leeds Enthesitis Index (LEI) = 0) - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=221) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=215) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	128/ 190 (67.4)	104/ 180 (57.8)	1.166	(0.994, 1.367)	0.0589	
	>= 65 - < 75 years	20/ 26 (76.9)	17/ 31 (54.8)	1.403	(0.957, 2.056)	0.0830	
	>= 75 years	1/ 5 (20.0)	0/ 4 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.2391
	Male	66/ 82 (80.5)	66/ 92 (71.7)	1.122	(0.950, 1.326)	0.1762	
	Female	83/ 139 (59.7)	55/ 123 (44.7)	1.335	(1.051, 1.696)	0.0178	
	BMI						0.9729
	< 25 kg/m2	31/ 45 (68.9)	26/ 45 (57.8)	1.192	(0.868, 1.638)	0.2779	
	>= 25 kg/m2	118/ 176 (67.0)	95/ 170 (55.9)	1.200	(1.013, 1.421)	0.0347	
	Race						0.4516
	White	137/ 202 (67.8)	113/ 196 (57.7)	1.176	(1.009, 1.371)	0.0375	
	Non-white	12/ 19 (63.2)	8/ 19 (42.1)	1.500	(0.799, 2.814)	0.2066	
	Geographic region						0.6132
	North America	34/ 51 (66.7)	19/ 42 (45.2)	1.474	(1.003, 2.166)	0.0485	
	Western Europe and Oceania	12/ 20 (60.0)	18/ 26 (69.2)	0.867	(0.558, 1.346)	0.5240	
	Eastern Europe	75/ 100 (75.0)	57/ 90 (63.3)	1.184	(0.976, 1.437)	0.0871	
	Latin-America	17/ 30 (56.7)	18/ 38 (47.4)	1.196	(0.756, 1.892)	0.4436	
	Asia	5/ 10 (50.0)	4/ 8 (50.0)	1.000	(0.395, 2.534)	1.0000	
	Other	6/ 10 (60.0)	5/ 11 (45.5)	1.320	(0.580, 3.002)	0.5078	
	Duration of PsA diagnosis						0.1197
	<= 5 years	95/ 140 (67.9)	70/ 127 (55.1)	1.231	(1.014, 1.495)	0.0357	
	> 5 - <= 10 years	27/ 39 (69.2)	29/ 58 (50.0)	1.385	(0.994, 1.929)	0.0545	
	> 10 years	27/ 42 (64.3)	22/ 30 (73.3)	0.877	(0.642, 1.198)	0.4082	
	Baseline hsCRP						0.8747
	<= ULN	39/ 60 (65.0)	33/ 62 (53.2)	1.221	(0.906, 1.645)	0.1890	
	> ULN	110/ 161 (68.3)	88/ 153 (57.5)	1.188	(1.000, 1.411)	0.0499	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.8249
	<= 1	118/ 175 (67.4)	92/ 165 (55.8)	1.209	(1.020, 1.434)	0.0289	
	> 1	31/ 46 (67.4)	29/ 50 (58.0)	1.162	(0.852, 1.584)	0.3426	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.1684
	Yes	120/ 174 (69.0)	88/ 162 (54.3)	1.270	(1.068, 1.509)	0.0068	
	No	29/ 47 (61.7)	33/ 53 (62.3)	0.991	(0.729, 1.348)	0.9539	

Analysis based on subjects with baseline presence of enthesitis (LEI > 0).
N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.17.2
Summary of Response for Resolution of enthesitis (Leeds Enthesitis Index (LEI) = 0) (MI)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=221)	ADA 40 mg EOW (N=215)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	159.60 (0.7)	137.10 (0.6)
	Number of imputations, n (%)	30 (13.6)	38 (17.7)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.480	
	95% CI	0.967, 2.265	
	p-value	0.0713	
	Relative Risk	1.133	
	95% CI	0.988, 1.299	
	p-value	0.0732	
	Risk Difference	0.084	
	95% CI	-0.007, 0.176	
	p-value	0.0706	

Analysis based on subjects with baseline presence of enthesitis (LEI > 0).
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region,
baseline score, as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
In the case that the imputed values are out of the defined range of the endpoint, the imputed values are set to the minimum or maximum of the endpoint`s range, respectively.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.18
Summary of Response for Resolution of enthesitis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index = 0)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=268)	ADA 40 mg EOW (N=261)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	97 (36.2)	102 (39.1)
	Number of imputations, n (%)	10 (3.7)	8 (3.1)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	135 (50.4)	133 (51.0)
	Number of imputations, n (%)	17 (6.3)	12 (4.6)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	141 (52.6)	121 (46.4)
	Number of imputations, n (%)	23 (8.6)	20 (7.7)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	161 (60.1)	140 (53.6)
	Number of imputations, n (%)	32 (11.9)	30 (11.5)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	158 (59.0)	143 (54.8)
	Number of imputations, n (%)	40 (14.9)	54 (20.7)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.180	
	95% CI	0.836, 1.666	
	p-value	0.3473	
	Relative Risk	1.073	
	95% CI	0.925, 1.245	
	p-value	0.3496	
	Risk Difference	0.040	
	95% CI	-0.044, 0.125	
	p-value	0.3470	

Analysis based on subjects with baseline presence of enthesitis (SPARCC enthesitis index > 0).
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.19
Summary of Response for Resolution of enthesitis (total enthesitis count = 0)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=272)	ADA 40 mg EOW (N=269)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	98 (36.0)	104 (38.7)
	Number of imputations, n (%)	10 (3.7)	8 (3.0)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	130 (47.8)	129 (48.0)
	Number of imputations, n (%)	17 (6.3)	12 (4.5)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	139 (51.1)	123 (45.7)
	Number of imputations, n (%)	23 (8.5)	21 (7.8)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	157 (57.7)	142 (52.8)
	Number of imputations, n (%)	32 (11.8)	31 (11.5)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	158 (58.1)	144 (53.5)
	Number of imputations, n (%)	40 (14.7)	55 (20.4)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.199	
	95% CI	0.853, 1.684	
	p-value	0.2966	
	Relative Risk	1.083	
	95% CI	0.932, 1.259	
	p-value	0.2970	
	Risk Difference	0.045	
	95% CI	-0.039, 0.128	
	p-value	0.2959	

Analysis based on subjects with baseline presence of enthesitis (total enthesitis count > 0).
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.20
Summary of Response for Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) 50 response (NRI)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=113)	ADA 40 mg EOW (N=102)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	41 (36.3)	43 (42.2)
	Number of imputations, n (%)	7 (6.2)	5 (4.9)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	66 (58.4)	44 (43.1)
	Number of imputations, n (%)	14 (12.4)	10 (9.8)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	64 (56.6)	47 (46.1)
	Number of imputations, n (%)	16 (14.2)	14 (13.7)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	68 (60.2)	46 (45.1)
	Number of imputations, n (%)	21 (18.6)	24 (23.5)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.838	
	95% CI	1.068, 3.165	
	p-value	0.0281	
	Relative Risk	1.333	
	95% CI	1.027, 1.730	
	p-value	0.0307	
	Risk Difference	0.150	
	95% CI	0.018, 0.282	
	p-value	0.0259	

Analysis based on subjects with presence of psoriatic spondylitis at baseline.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.20.1
Summary of Response for Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) 50 response (NRI) - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=113) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=102) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.1986
	< 65 years	57/ 93 (61.3)	42/ 84 (50.0)	1.226	(0.938, 1.603)	0.1365	
	>= 65 - < 75 years	10/ 18 (55.6)	4/ 14 (28.6)	1.944	(0.771, 4.906)	0.1591	
	>= 75 years	1/ 2 (50.0)	0/ 4 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.3623
	Male	38/ 53 (71.7)	29/ 49 (59.2)	1.211	(0.909, 1.615)	0.1910	
	Female	30/ 60 (50.0)	17/ 53 (32.1)	1.559	(0.978, 2.485)	0.0621	
	BMI						0.3190
	< 25 kg/m2	18/ 26 (69.2)	15/ 24 (62.5)	1.108	(0.741, 1.656)	0.6181	
	>= 25 kg/m2	50/ 87 (57.5)	31/ 78 (39.7)	1.446	(1.042, 2.007)	0.0274	
	Race						0.4306
	White	58/ 99 (58.6)	42/ 92 (45.7)	1.283	(0.972, 1.694)	0.0784	
	Non-white	10/ 14 (71.4)	4/ 10 (40.0)	1.786	(0.780, 4.088)	0.1700	
	Geographic region						0.7544
	North America	7/ 18 (38.9)	4/ 16 (25.0)	1.556	(0.557, 4.346)	0.3993	
	Western Europe and Oceania	3/ 7 (42.9)	6/ 13 (46.2)	0.929	(0.329, 2.621)	0.8887	
	Eastern Europe	45/ 63 (71.4)	25/ 52 (48.1)	1.486	(1.076, 2.052)	0.0162	
	Latin-America	4/ 10 (40.0)	5/ 10 (50.0)	0.800	(0.300, 2.132)	0.6554	
	Asia	6/ 8 (75.0)	3/ 5 (60.0)	1.250	(0.551, 2.838)	0.5937	
	Other	3/ 7 (42.9)	3/ 6 (50.0)	0.857	(0.266, 2.765)	0.7965	
	Duration of PsA diagnosis						0.1334
	<= 5 years	35/ 64 (54.7)	28/ 66 (42.4)	1.289	(0.900, 1.845)	0.1654	
	> 5 - <= 10 years	13/ 21 (61.9)	7/ 22 (31.8)	1.946	(0.968, 3.909)	0.0615	
	> 10 years	20/ 28 (71.4)	11/ 14 (78.6)	0.909	(0.634, 1.303)	0.6040	
	Baseline hsCRP						0.2908
	<= ULN	16/ 25 (64.0)	10/ 27 (37.0)	1.728	(0.974, 3.065)	0.0613	
	> ULN	52/ 88 (59.1)	36/ 75 (48.0)	1.231	(0.919, 1.650)	0.1640	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.1173
	<= 1	51/ 84 (60.7)	33/ 81 (40.7)	1.490	(1.089, 2.040)	0.0128	
	> 1	17/ 29 (58.6)	13/ 21 (61.9)	0.947	(0.601, 1.491)	0.8139	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.9557
	Yes	57/ 92 (62.0)	38/ 82 (46.3)	1.337	(1.008, 1.774)	0.0440	
	No	11/ 21 (52.4)	8/ 20 (40.0)	1.310	(0.667, 2.570)	0.4330	

Analysis based on subjects with presence of psoriatic spondylitis at baseline.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.20.2
Summary of Response for Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) 50 response (MI)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=113)	ADA 40 mg EOW (N=102)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	76.75 (0.7)	53.10 (0.5)
	Number of imputations, n (%)	19 (16.8)	17 (16.7)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.955	
	95% CI	1.084, 3.526	
	p-value	0.0258	
	Relative Risk	1.306	
	95% CI	1.031, 1.656	
	p-value	0.0272	
	Risk Difference	0.158	
	95% CI	0.022, 0.294	
	p-value	0.0231	

Analysis based on subjects with presence of psoriatic spondylitis at baseline.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region,
baseline score, as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
In the case that the imputed values are out of the defined range of the endpoint, the imputed values are set to the minimum or maximum of the endpoint`s range, respectively.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.21
Summary of Response for Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) change from baseline <= -1.1
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=113)	ADA 40 mg EOW (N=102)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	62 (54.9)	56 (54.9)
	Number of imputations, n (%)	6 (5.3)	4 (3.9)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	71 (62.8)	49 (48.0)
	Number of imputations, n (%)	13 (11.5)	10 (9.8)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	73 (64.6)	60 (58.8)
	Number of imputations, n (%)	15 (13.3)	13 (12.7)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	68 (60.2)	51 (50.0)
	Number of imputations, n (%)	24 (21.2)	26 (25.5)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.512	
	95% CI	0.880, 2.597	
	p-value	0.1342	
	Relative Risk	1.204	
	95% CI	0.942, 1.539	
	p-value	0.1380	
	Risk Difference	0.102	
	95% CI	-0.031, 0.234	
	p-value	0.1318	

Analysis based on subjects with presence of psoriatic spondylitis at baseline.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.22
Summary of Response for Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) < 1.3
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=113)	ADA 40 mg EOW (N=102)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	25 (22.1)	29 (28.4)
	Number of imputations, n (%)	6 (5.3)	4 (3.9)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	44 (38.9)	32 (31.4)
	Number of imputations, n (%)	13 (11.5)	10 (9.8)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	47 (41.6)	38 (37.3)
	Number of imputations, n (%)	15 (13.3)	13 (12.7)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	48 (42.5)	37 (36.3)
	Number of imputations, n (%)	24 (21.2)	26 (25.5)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.294	
	95% CI	0.746, 2.246	
	p-value	0.3595	
	Relative Risk	1.169	
	95% CI	0.838, 1.632	
	p-value	0.3578	
	Risk Difference	0.060	
	95% CI	-0.070, 0.190	
	p-value	0.3621	

Analysis based on subjects with presence of psoriatic spondylitis at baseline.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.23
Summary of Response for Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI): change from baseline <= -0.35
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=312)	ADA 40 mg EOW (N=319)
Week 2	Number of subjects with Response, n (%)	110 (35.3)	102 (32.0)
	Number of imputations, n (%)	9 (2.9)	5 (1.6)
Week 4	Number of subjects with Response, n (%)	141 (45.2)	128 (40.1)
	Number of imputations, n (%)	8 (2.6)	8 (2.5)
Week 8	Number of subjects with Response, n (%)	166 (53.2)	141 (44.2)
	Number of imputations, n (%)	12 (3.8)	10 (3.1)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	184 (59.0)	153 (48.0)
	Number of imputations, n (%)	13 (4.2)	15 (4.7)
Week 16	Number of subjects with Response, n (%)	188 (60.3)	167 (52.4)
	Number of imputations, n (%)	19 (6.1)	18 (5.6)
Week 20	Number of subjects with Response, n (%)	197 (63.1)	173 (54.2)
	Number of imputations, n (%)	19 (6.1)	22 (6.9)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	187 (59.9)	166 (52.0)
	Number of imputations, n (%)	23 (7.4)	30 (9.4)
Week 28	Number of subjects with Response, n (%)	206 (66.0)	175 (54.9)
	Number of imputations, n (%)	26 (8.3)	30 (9.4)
Week 32	Number of subjects with Response, n (%)	200 (64.1)	165 (51.7)
	Number of imputations, n (%)	32 (10.3)	38 (11.9)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	205 (65.7)	169 (53.0)
	Number of imputations, n (%)	35 (11.2)	39 (12.2)
Week 44	Number of subjects with Response, n (%)	190 (60.9)	162 (50.8)
	Number of imputations, n (%)	46 (14.7)	55 (17.2)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	193 (61.9)	165 (51.7)
	Number of imputations, n (%)	47 (15.1)	63 (19.7)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.506	
	95% CI	1.096, 2.068	
	p-value	0.0115	
	Relative Risk	1.192	
	95% CI	1.038, 1.367	
	p-value	0.0126	
	Risk Difference	0.100	
	95% CI	0.023, 0.177	
	p-value	0.0111	

Analysis based on subjects with baseline HAQ-DI >= 0.35.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.23.1
Summary of Response for Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI): change from baseline <= -0.35 - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=312) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=319) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.3851
	< 65 years	170/ 267 (63.7)	142/ 266 (53.4)	1.193	(1.032, 1.378)	0.0167	
	>= 65 - < 75 years	19/ 38 (50.0)	22/ 47 (46.8)	1.068	(0.688, 1.659)	0.7691	
	>= 75 years	4/ 7 (57.1)	1/ 6 (16.7)	3.429	(0.512, 22.940)	0.2039	
	Sex						0.5044
	Male	96/ 134 (71.6)	84/ 148 (56.8)	1.262	(1.058, 1.506)	0.0097	
	Female	97/ 178 (54.5)	81/ 171 (47.4)	1.150	(0.935, 1.415)	0.1852	
	BMI						0.7165
	< 25 kg/m2	42/ 64 (65.6)	39/ 68 (57.4)	1.144	(0.873, 1.500)	0.3299	
	>= 25 kg/m2	151/ 248 (60.9)	126/ 251 (50.2)	1.213	(1.035, 1.421)	0.0170	
	Race						0.9141
	White	176/ 287 (61.3)	150/ 292 (51.4)	1.194	(1.033, 1.379)	0.0163	
	Non-white	17/ 25 (68.0)	15/ 27 (55.6)	1.224	(0.795, 1.884)	0.3585	
	Geographic region						0.2636
	North America	24/ 51 (47.1)	25/ 58 (43.1)	1.092	(0.721, 1.653)	0.6784	
	Western Europe and Oceania	23/ 39 (59.0)	18/ 33 (54.5)	1.081	(0.720, 1.624)	0.7069	
	Eastern Europe	108/ 158 (68.4)	79/ 154 (51.3)	1.332	(1.105, 1.606)	0.0026	
	Latin-America	20/ 37 (54.1)	27/ 44 (61.4)	0.881	(0.603, 1.286)	0.5113	
	Asia	9/ 16 (56.3)	10/ 17 (58.8)	0.956	(0.532, 1.720)	0.8813	
	Other	9/ 11 (81.8)	6/ 13 (46.2)	1.773	(0.926, 3.395)	0.0842	
	Duration of PsA diagnosis						0.4329
	<= 5 years	116/ 189 (61.4)	97/ 199 (48.7)	1.259	(1.050, 1.510)	0.0130	
	> 5 - <= 10 years	35/ 58 (60.3)	36/ 70 (51.4)	1.173	(0.862, 1.598)	0.3102	
	> 10 years	42/ 65 (64.6)	32/ 50 (64.0)	1.010	(0.767, 1.329)	0.9456	
	Baseline hsCRP						0.6447
	<= ULN	43/ 72 (59.7)	47/ 89 (52.8)	1.131	(0.861, 1.486)	0.3772	
	> ULN	150/ 240 (62.5)	118/ 230 (51.3)	1.218	(1.039, 1.429)	0.0153	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.7998
	<= 1	143/ 234 (61.1)	126/ 244 (51.6)	1.183	(1.010, 1.387)	0.0376	
	> 1	50/ 78 (64.1)	39/ 75 (52.0)	1.233	(0.938, 1.621)	0.1339	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.4494
	Yes	154/ 249 (61.8)	129/ 242 (53.3)	1.160	(0.996, 1.352)	0.0570	
	No	39/ 63 (61.9)	36/ 77 (46.8)	1.324	(0.974, 1.800)	0.0733	

Analysis based on subjects with baseline HAQ-DI >= 0.35.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.23.2
Summary of Response for Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI): change from baseline <= -0.35 (MI)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=312)	ADA 40 mg EOW (N=319)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	217.55 (0.7)	194.30 (0.6)
	Number of imputations, n (%)	36 (11.5)	52 (16.3)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.468	
	95% CI	1.035, 2.083	
	p-value	0.0313	
	Relative Risk	1.143	
	95% CI	1.012, 1.290	
	p-value	0.0313	
	Risk Difference	0.087	
	95% CI	0.008, 0.165	
	p-value	0.0300	

Analysis based on subjects with baseline HAQ-DI >= 0.35.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region,
baseline score, as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
In the case that the imputed values are out of the defined range of the endpoint, the imputed values are set to the minimum or maximum of the endpoint`s range, respectively.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.24
Summary of Response for FACIT-Fatigue Questionnaire: change from baseline >= 4
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	200 (56.3)	186 (52.8)
	Number of imputations, n (%)	17 (4.8)	13 (3.7)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	209 (58.9)	187 (53.1)
	Number of imputations, n (%)	32 (9.0)	31 (8.8)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	214 (60.3)	186 (52.8)
	Number of imputations, n (%)	39 (11.0)	41 (11.6)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	202 (56.9)	180 (51.1)
	Number of imputations, n (%)	55 (15.5)	65 (18.5)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.259	
	95% CI	0.936, 1.694	
	p-value	0.1275	
	Relative Risk	1.113	
	95% CI	0.971, 1.275	
	p-value	0.1247	
	Risk Difference	0.057	
	95% CI	-0.016, 0.131	
	p-value	0.1262	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.24.1
Summary of Response for FACIT-Fatigue Questionnaire: change from baseline >= 4 - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.4843
	< 65 years	180/ 304 (59.2)	157/ 297 (52.9)	1.120	(0.972, 1.291)	0.1182	
	>= 65 - < 75 years	18/ 42 (42.9)	22/ 49 (44.9)	0.955	(0.598, 1.523)	0.8452	
	>= 75 years	4/ 9 (44.4)	1/ 6 (16.7)	2.667	(0.386, 18.419)	0.3199	
	Sex						0.3862
	Male	101/ 156 (64.7)	94/ 173 (54.3)	1.192	(0.996, 1.425)	0.0551	
	Female	101/ 199 (50.8)	86/ 179 (48.0)	1.056	(0.861, 1.296)	0.5996	
	BMI						0.6414
	< 25 kg/m2	44/ 75 (58.7)	43/ 77 (55.8)	1.051	(0.798, 1.383)	0.7251	
	>= 25 kg/m2	158/ 280 (56.4)	137/ 275 (49.8)	1.133	(0.968, 1.325)	0.1200	
	Race						0.6554
	White	185/ 325 (56.9)	162/ 313 (51.8)	1.100	(0.953, 1.269)	0.1915	
	Non-white	17/ 30 (56.7)	18/ 39 (46.2)	1.228	(0.774, 1.947)	0.3833	
	Geographic region						0.5155
	North America	30/ 61 (49.2)	27/ 63 (42.9)	1.148	(0.783, 1.682)	0.4808	
	Western Europe and Oceania	20/ 44 (45.5)	19/ 34 (55.9)	0.813	(0.524, 1.263)	0.3580	
	Eastern Europe	112/ 178 (62.9)	87/ 162 (53.7)	1.172	(0.977, 1.406)	0.0882	
	Latin-America	22/ 39 (56.4)	29/ 52 (55.8)	1.011	(0.701, 1.460)	0.9513	
	Asia	9/ 20 (45.0)	12/ 26 (46.2)	0.975	(0.515, 1.845)	0.9380	
	Other	9/ 13 (69.2)	6/ 15 (40.0)	1.731	(0.844, 3.549)	0.1343	
	Duration of PsA diagnosis						0.7946
	<= 5 years	118/ 216 (54.6)	105/ 216 (48.6)	1.124	(0.936, 1.350)	0.2118	
	> 5 - <= 10 years	42/ 68 (61.8)	43/ 81 (53.1)	1.163	(0.882, 1.535)	0.2845	
	> 10 years	42/ 71 (59.2)	32/ 55 (58.2)	1.017	(0.756, 1.367)	0.9125	
	Baseline hsCRP						0.2655
	<= ULN	53/ 89 (59.6)	48/ 102 (47.1)	1.265	(0.968, 1.654)	0.0848	
	> ULN	149/ 266 (56.0)	132/ 250 (52.8)	1.061	(0.906, 1.243)	0.4644	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.2472
	<= 1	148/ 261 (56.7)	130/ 267 (48.7)	1.165	(0.990, 1.370)	0.0660	
	> 1	54/ 94 (57.4)	50/ 85 (58.8)	0.977	(0.761, 1.252)	0.8520	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.4997
	Yes	162/ 279 (58.1)	137/ 269 (50.9)	1.140	(0.977, 1.330)	0.0951	
	No	40/ 76 (52.6)	43/ 83 (51.8)	1.016	(0.754, 1.368)	0.9172	

N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.25
Summary of Response for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) physical component summary (PCS) change from baseline >= 5
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	217 (61.1)	193 (54.8)
	Number of imputations, n (%)	17 (4.8)	13 (3.7)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	230 (64.8)	198 (56.3)
	Number of imputations, n (%)	32 (9.0)	30 (8.5)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	241 (67.9)	200 (56.8)
	Number of imputations, n (%)	39 (11.0)	41 (11.6)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	246 (69.3)	194 (55.1)
	Number of imputations, n (%)	55 (15.5)	65 (18.5)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.844	
	95% CI	1.354, 2.510	
	p-value	0.0001	
	Relative Risk	1.257	
	95% CI	1.118, 1.412	
	p-value	0.0001	
	Risk Difference	0.142	
	95% CI	0.071, 0.213	
	p-value	<.0001	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.25.1
Summary of Response for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) physical component summary (PCS) change from baseline >= 5 - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.3965
	< 65 years	216/ 304 (71.1)	172/ 297 (57.9)	1.227	(1.087, 1.384)	0.0009	
	>= 65 - < 75 years	25/ 42 (59.5)	21/ 49 (42.9)	1.389	(0.923, 2.089)	0.1148	
	>= 75 years	5/ 9 (55.6)	1/ 6 (16.7)	3.333	(0.508, 21.893)	0.2099	
	Sex						0.6298
	Male	120/ 156 (76.9)	102/ 173 (59.0)	1.305	(1.122, 1.518)	0.0006	
	Female	126/ 199 (63.3)	92/ 179 (51.4)	1.232	(1.032, 1.471)	0.0212	
	BMI						0.5082
	< 25 kg/m2	55/ 75 (73.3)	48/ 77 (62.3)	1.176	(0.943, 1.467)	0.1494	
	>= 25 kg/m2	191/ 280 (68.2)	146/ 275 (53.1)	1.285	(1.120, 1.473)	0.0003	
	Race						0.8469
	White	223/ 325 (68.6)	171/ 313 (54.6)	1.256	(1.108, 1.423)	0.0003	
	Non-white	23/ 30 (76.7)	23/ 39 (59.0)	1.300	(0.937, 1.804)	0.1168	
	Geographic region						0.7791
	North America	40/ 61 (65.6)	31/ 63 (49.2)	1.333	(0.978, 1.817)	0.0693	
	Western Europe and Oceania	26/ 44 (59.1)	18/ 34 (52.9)	1.116	(0.747, 1.667)	0.5913	
	Eastern Europe	132/ 178 (74.2)	91/ 162 (56.2)	1.320	(1.123, 1.551)	0.0007	
	Latin-America	25/ 39 (64.1)	32/ 52 (61.5)	1.042	(0.758, 1.432)	0.8015	
	Asia	15/ 20 (75.0)	16/ 26 (61.5)	1.219	(0.821, 1.810)	0.3268	
	Other	8/ 13 (61.5)	6/ 15 (40.0)	1.538	(0.724, 3.271)	0.2629	
	Duration of PsA diagnosis						0.5358
	<= 5 years	148/ 216 (68.5)	112/ 216 (51.9)	1.321	(1.129, 1.546)	0.0005	
	> 5 - <= 10 years	51/ 68 (75.0)	49/ 81 (60.5)	1.240	(0.992, 1.550)	0.0591	
	> 10 years	47/ 71 (66.2)	33/ 55 (60.0)	1.103	(0.840, 1.449)	0.4794	
	Baseline hsCRP						0.8488
	<= ULN	58/ 89 (65.2)	52/ 102 (51.0)	1.278	(1.002, 1.631)	0.0481	
	> ULN	188/ 266 (70.7)	142/ 250 (56.8)	1.244	(1.089, 1.421)	0.0013	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.9114
	<= 1	176/ 261 (67.4)	143/ 267 (53.6)	1.259	(1.095, 1.448)	0.0013	
	> 1	70/ 94 (74.5)	51/ 85 (60.0)	1.241	(1.006, 1.531)	0.0439	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.3303
	Yes	194/ 279 (69.5)	144/ 269 (53.5)	1.299	(1.134, 1.488)	0.0002	
	No	52/ 76 (68.4)	50/ 83 (60.2)	1.136	(0.901, 1.433)	0.2823	

N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.25.2
Summary of Response for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) physical component summary (PCS) change from baseline >= 5 (MI)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	279.90 (0.8)	229.20 (0.7)
	Number of imputations, n (%)	42 (11.8)	51 (14.5)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	2.014	
	95% CI	1.410, 2.877	
	p-value	0.0001	
	Relative Risk	1.206	
	95% CI	1.091, 1.333	
	p-value	0.0003	
	Risk Difference	0.136	
	95% CI	0.066, 0.205	
	p-value	0.0001	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region,
baseline score as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
In the case that the imputed values are out of the defined range of the endpoint, the imputed values are set to the minimum or maximum of the endpoint`s range, respectively.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.26
Summary of Response for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) mental component summary (MCS) change from baseline >= 5
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 12	Number of subjects with Response, n (%)	135 (38.0)	123 (34.9)
	Number of imputations, n (%)	17 (4.8)	13 (3.7)
Week 24	Number of subjects with Response, n (%)	150 (42.3)	130 (36.9)
	Number of imputations, n (%)	32 (9.0)	30 (8.5)
Week 36	Number of subjects with Response, n (%)	145 (40.8)	116 (33.0)
	Number of imputations, n (%)	39 (11.0)	41 (11.6)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	152 (42.8)	115 (32.7)
	Number of imputations, n (%)	55 (15.5)	65 (18.5)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.544	
	95% CI	1.136, 2.097	
	p-value	0.0055	
	Relative Risk	1.311	
	95% CI	1.082, 1.590	
	p-value	0.0058	
	Risk Difference	0.101	
	95% CI	0.030, 0.173	
	p-value	0.0051	

N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.26.1
Summary of Response for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) mental component summary (MCS) change from baseline >= 5 - Subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Adjusted Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.9854
	< 65 years	130/ 304 (42.8)	97/ 297 (32.7)	1.309	(1.063, 1.613)	0.0114	
	>= 65 - < 75 years	20/ 42 (47.6)	17/ 49 (34.7)	1.373	(0.834, 2.259)	0.2128	
	>= 75 years	2/ 9 (22.2)	1/ 6 (16.7)	1.333	(0.153, 11.641)	0.7947	
	Sex						0.6557
	Male	76/ 156 (48.7)	61/ 173 (35.3)	1.382	(1.067, 1.789)	0.0141	
	Female	76/ 199 (38.2)	54/ 179 (30.2)	1.266	(0.953, 1.683)	0.1042	
	BMI						0.3352
	< 25 kg/m2	35/ 75 (46.7)	32/ 77 (41.6)	1.123	(0.784, 1.607)	0.5265	
	>= 25 kg/m2	117/ 280 (41.8)	83/ 275 (30.2)	1.384	(1.104, 1.737)	0.0049	
	Race						0.5944
	White	140/ 325 (43.1)	105/ 313 (33.5)	1.284	(1.052, 1.568)	0.0142	
	Non-white	12/ 30 (40.0)	10/ 39 (25.6)	1.560	(0.782, 3.114)	0.2073	
	Geographic region						0.9061
	North America	22/ 61 (36.1)	13/ 63 (20.6)	1.748	(0.970, 3.148)	0.0629	
	Western Europe and Oceania	19/ 44 (43.2)	10/ 34 (29.4)	1.468	(0.789, 2.733)	0.2257	
	Eastern Europe	81/ 178 (45.5)	61/ 162 (37.7)	1.209	(0.936, 1.560)	0.1457	
	Latin-America	17/ 39 (43.6)	18/ 52 (34.6)	1.259	(0.751, 2.111)	0.3819	
	Asia	7/ 20 (35.0)	7/ 26 (26.9)	1.300	(0.544, 3.104)	0.5547	
	Other	6/ 13 (46.2)	6/ 15 (40.0)	1.154	(0.491, 2.710)	0.7425	
	Duration of PsA diagnosis						0.9837
	<= 5 years	94/ 216 (43.5)	72/ 216 (33.3)	1.306	(1.025, 1.663)	0.0309	
	> 5 - <= 10 years	27/ 68 (39.7)	24/ 81 (29.6)	1.340	(0.858, 2.092)	0.1977	
	> 10 years	31/ 71 (43.7)	19/ 55 (34.5)	1.264	(0.806, 1.981)	0.3073	
	Baseline hsCRP						0.2517
	<= ULN	45/ 89 (50.6)	33/ 102 (32.4)	1.563	(1.104, 2.213)	0.0119	
	> ULN	107/ 266 (40.2)	82/ 250 (32.8)	1.226	(0.974, 1.544)	0.0821	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.5147
	<= 1	113/ 261 (43.3)	85/ 267 (31.8)	1.360	(1.087, 1.701)	0.0071	
	> 1	39/ 94 (41.5)	30/ 85 (35.3)	1.176	(0.808, 1.710)	0.3977	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.3967
	Yes	117/ 279 (41.9)	90/ 269 (33.5)	1.253	(1.008, 1.559)	0.0422	
	No	35/ 76 (46.1)	25/ 83 (30.1)	1.529	(1.017, 2.300)	0.0415	

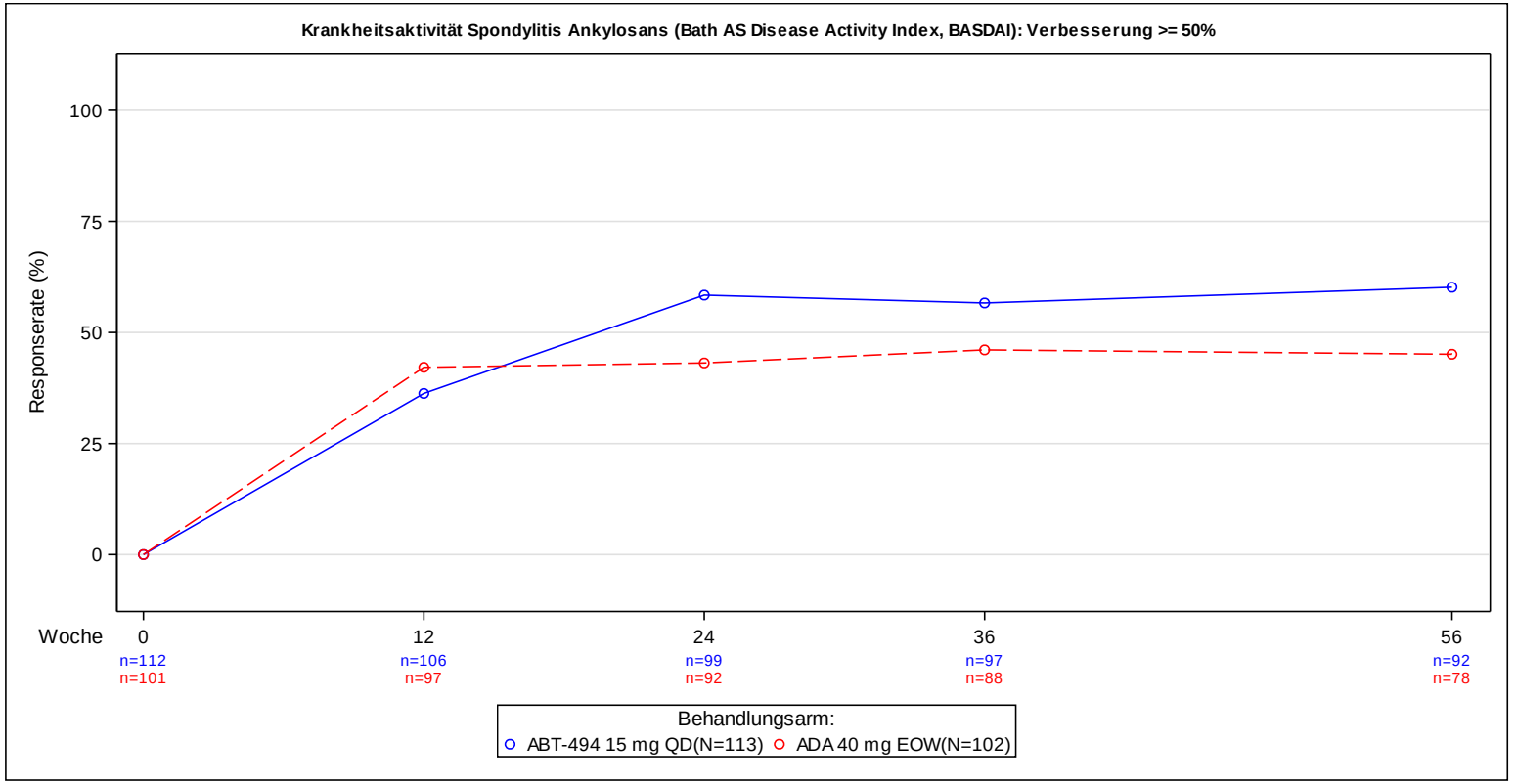
N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Non-Responder Imputation (NRI). Subjects who prematurely discontinue from study drug will be considered as non-responders for all subsequent visits after discontinuation.
In addition, any subject with any missing value at a specific visit will be treated as non-responder for that visit.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment as covariate and log-link.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.4.26.2
Summary of Response for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) mental component summary (MCS) change from baseline >= 5 (MI)
(Full Analysis Set)

Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with Response, n (%)	179.85 (0.5)	139.60 (0.4)
	Number of imputations, n (%)	42 (11.8)	51 (14.5)
	Adjusted Analysis		
	Odds Ratio	1.565	
	95% CI	1.152, 2.126	
	p-value	0.0042	
	Relative Risk	1.279	
	95% CI	1.079, 1.516	
	p-value	0.0045	
	Risk Difference	0.110	
	95% CI	0.036, 0.185	
	p-value	0.0038	

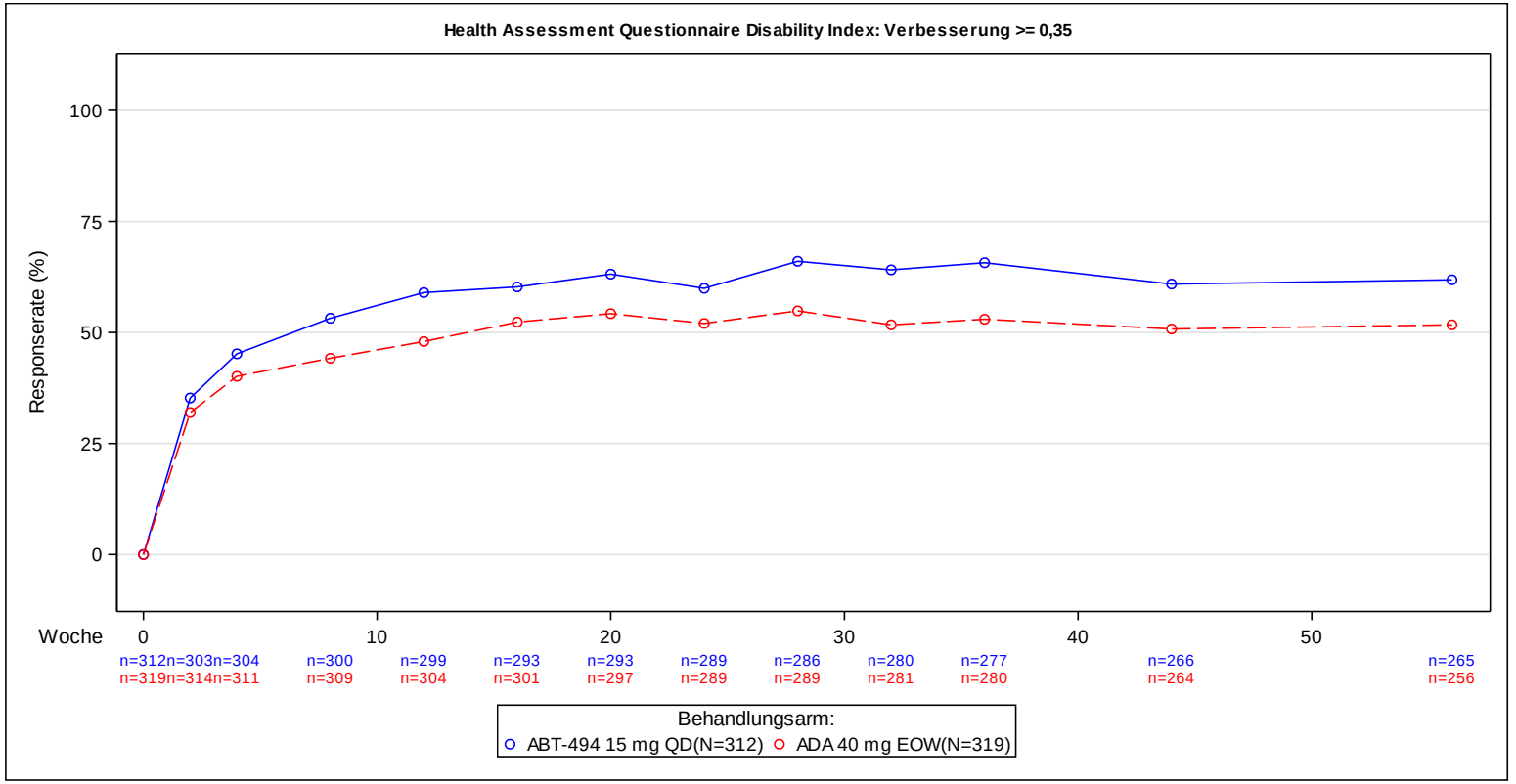
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Imputation Method: Multiple Imputation (MI) based on as observed data (AO). Missing data will be imputed 20 times under appropriate random variation. The imputation assumes of missing at random (MAR).
The imputation model includes treatment group, baseline age, baseline body mass index, duration of psoriatic arthritis (PsA) diagnosis, current DMARD use, sex, race, geographic region,
baseline score as well as longitudinal response observed at any other visits. The results across each of the 20 imputations will be aggregated using Rubin`s method.
In the case that the imputed values are out of the defined range of the endpoint, the imputed values are set to the minimum or maximum of the endpoint`s range, respectively.
Adjusted Odds Ratio, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and logit-link.
Adjusted Relative Risk, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and log-link.
Adjusted Risk Difference, CI and p-value based on a generalized linear model with treatment and current DMARD use (yes/no) as covariates and identity-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Figure 2.5.1
Summary of Response Rates for Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) 50 response
(Full Analysis Set)



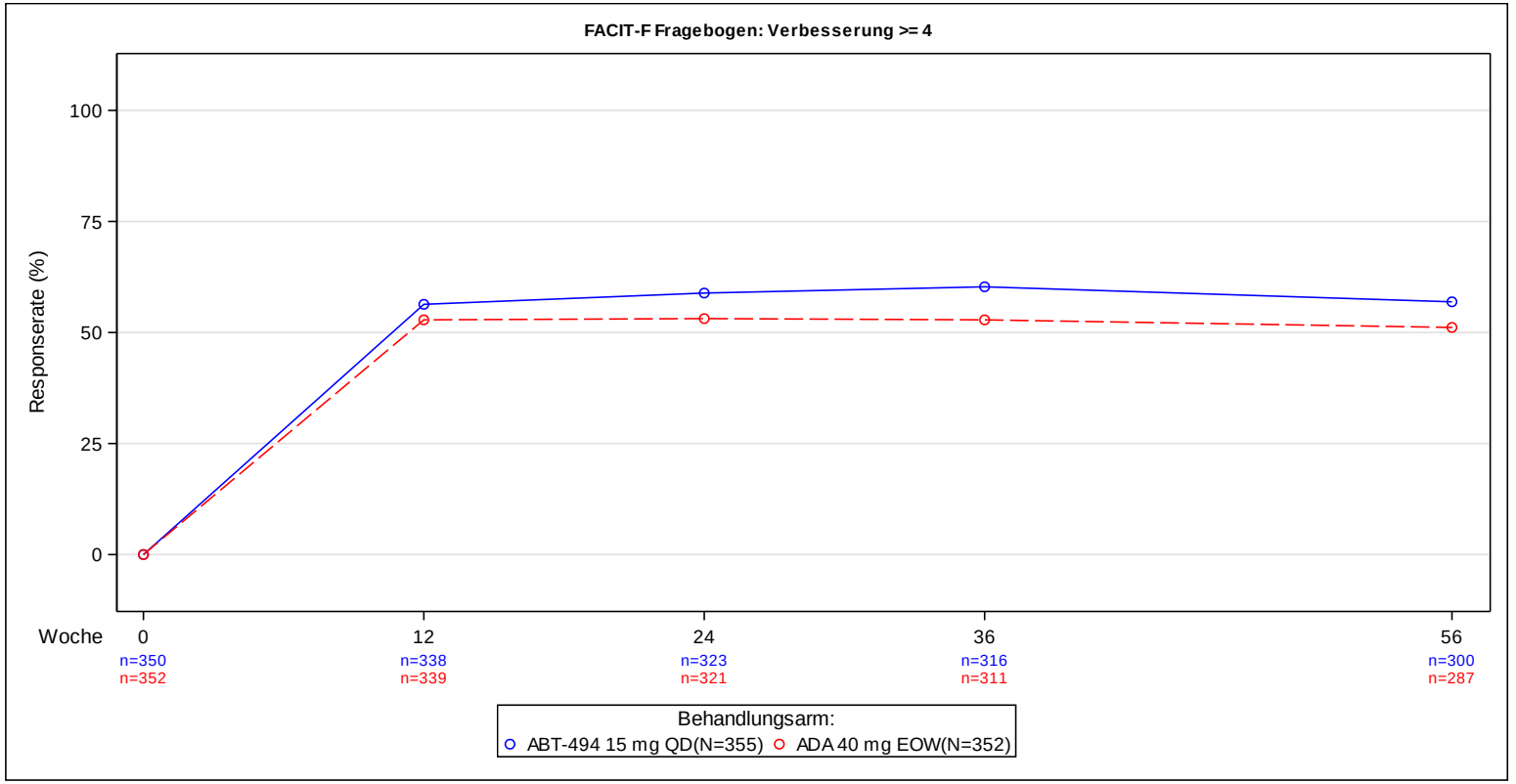
Analysis based on subjects with presence of psoriatic spondylitis at baseline.
N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Figure 2.5.2
Summary of Response Rates for Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI): change from baseline <= -0.35
(Full Analysis Set)



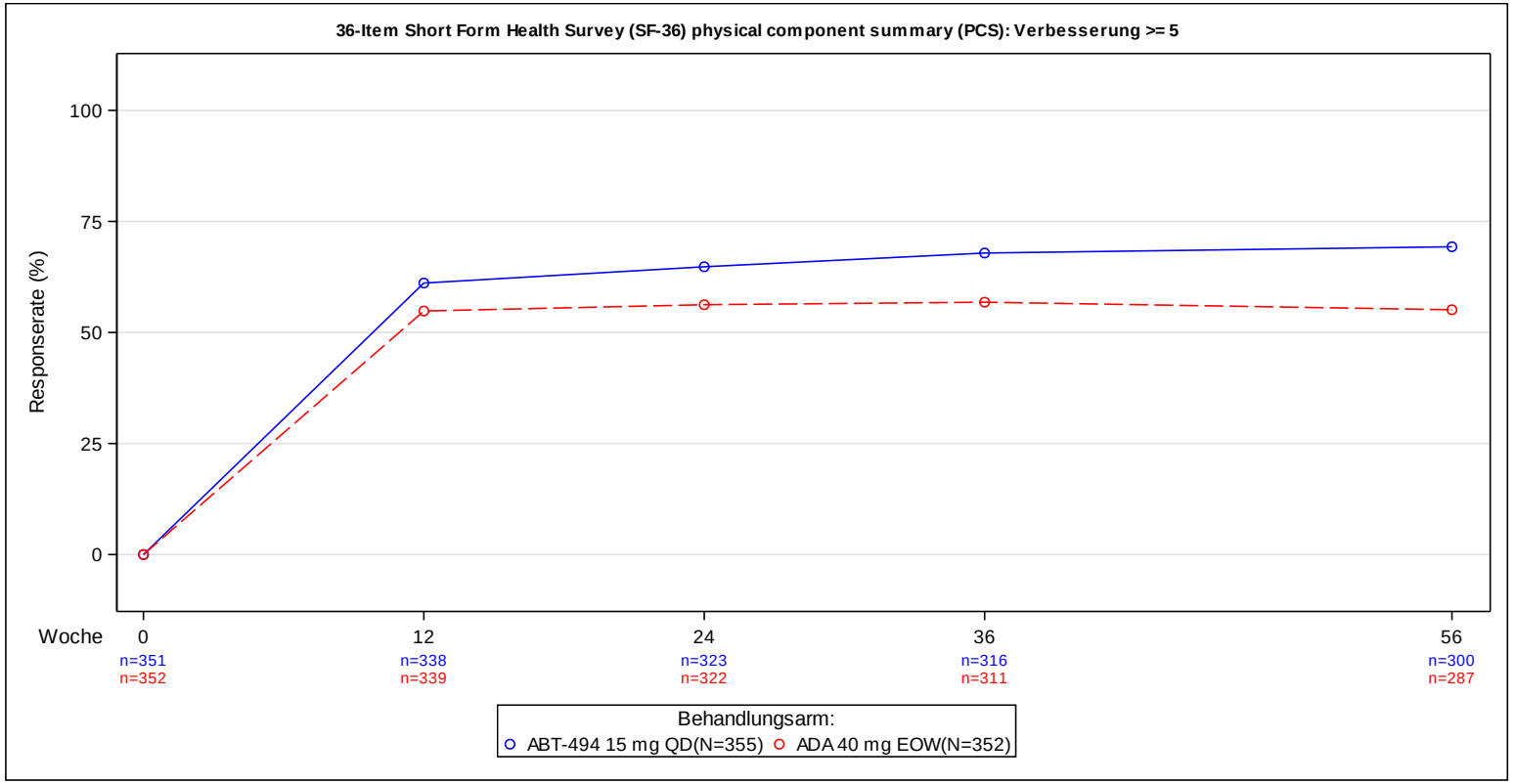
Analysis based on subjects with baseline HAQ-DI >= 0.35.
N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Figure 2.5.3
Summary of Response Rates for FACIT-Fatigue Questionnaire: change from baseline >= 4
(Full Analysis Set)



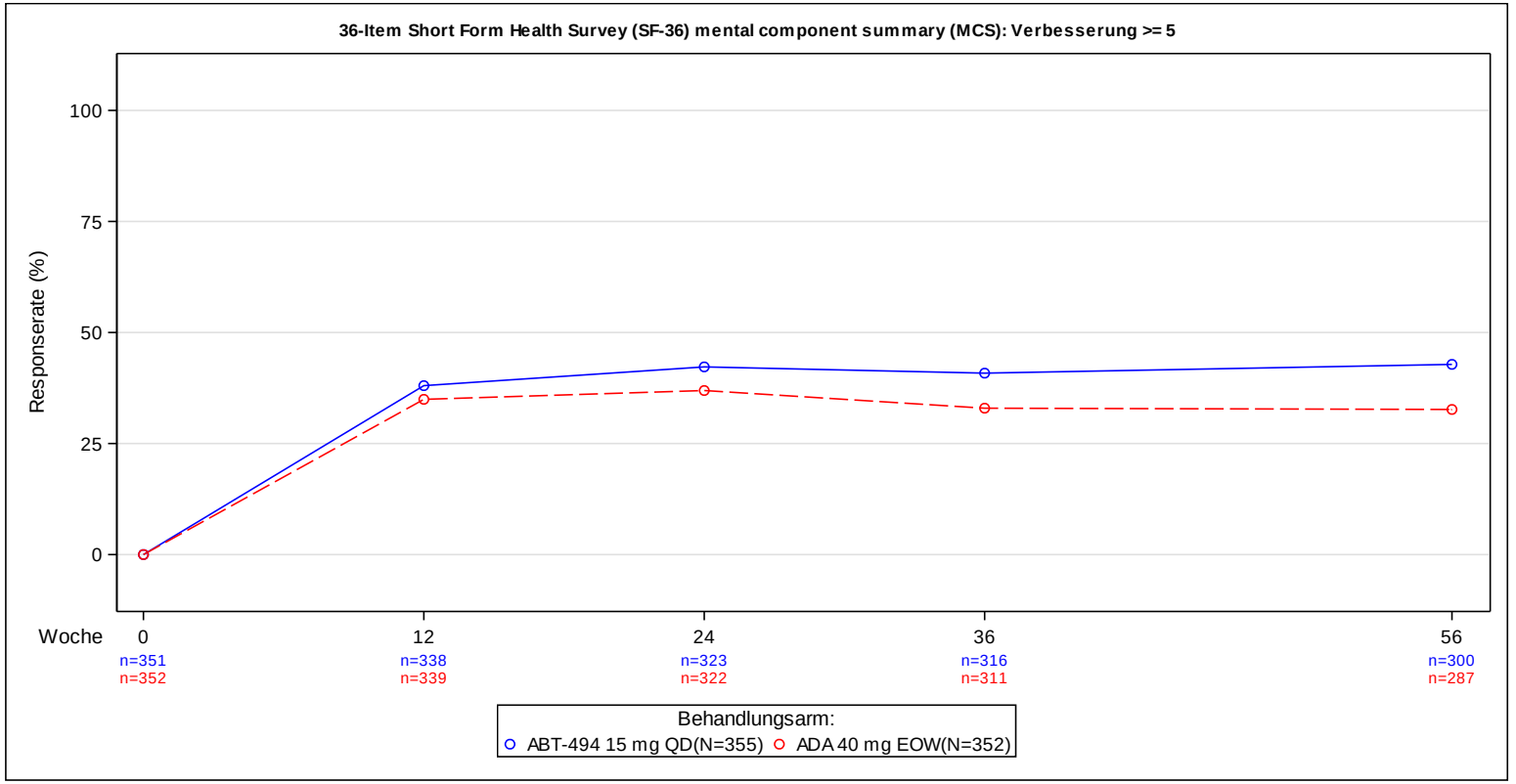
N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Figure 2.5.4
Summary of Response Rates for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) physical component summary (PCS) change from baseline >= 5
(Full Analysis Set)



N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Figure 2.5.5
Summary of Response Rates for 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) mental component summary (MCS) change from baseline >= 5
(Full Analysis Set)



N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.6.1
Compliance by Visit - Bath AS Disease Activity Index (BASDAI)
(Full Analysis Set)

Visit	ABT-494 15 mg QD n/N (%)	ADA 40 mg EOW n/N (%)
Baseline	112/113 (99.1)	101/102 (99.0)
Week 12	110/113 (97.3)	99/102 (97.1)
Week 24	102/113 (90.3)	94/102 (92.2)
Week 36	103/113 (91.2)	95/102 (93.1)
Week 56	94/113 (83.2)	85/102 (83.3)

Analysis based on subjects with presence of psoriatic spondylitis at baseline.
N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.6.2
Compliance by Visit - Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)
(Full Analysis Set)

Visit	ABT-494 15 mg QD n/N (%)	ADA 40 mg EOW n/N (%)
Baseline	312/312 (100.0)	319/319 (100.0)
Week 2	303/312 (97.1)	314/319 (98.4)
Week 4	306/312 (98.1)	312/319 (97.8)
Week 8	301/312 (96.5)	313/319 (98.1)
Week 12	300/312 (96.2)	306/319 (95.9)
Week 16	298/312 (95.5)	306/319 (95.9)
Week 20	298/312 (95.5)	305/319 (95.6)
Week 24	294/312 (94.2)	297/319 (93.1)
Week 28	292/312 (93.6)	295/319 (92.5)
Week 32	286/312 (91.7)	289/319 (90.6)
Week 36	286/312 (91.7)	294/319 (92.2)
Week 44	275/312 (88.1)	277/319 (86.8)
Week 56	276/312 (88.5)	267/319 (83.7)

Analysis based on subjects with baseline HAQ-DI >= 0.35.
N=Number of patients, n=Number of patients with non-missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.6.3
Compliance by Visit - FACIT-Fatigue Questionnaire
(Full Analysis Set)

Visit	ABT-494 15 mg QD n/N (%)	ADA 40 mg EOW n/N (%)
Baseline	350/355 (98.6)	352/352 (100.0)
Week 12	344/355 (96.9)	346/352 (98.3)
Week 24	330/355 (93.0)	332/352 (94.3)
Week 36	327/355 (92.1)	327/352 (92.9)
Week 56	313/355 (88.2)	301/352 (85.5)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.6.4
Compliance by Visit - 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) physical component summary (PCS)
(Full Analysis Set)

Visit	ABT-494 15 mg QD n/N (%)	ADA 40 mg EOW n/N (%)
Baseline	351/355 (98.9)	352/352 (100.0)
Week 12	344/355 (96.9)	346/352 (98.3)
Week 24	330/355 (93.0)	333/352 (94.6)
Week 36	327/355 (92.1)	327/352 (92.9)
Week 56	313/355 (88.2)	301/352 (85.5)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 2.6.5
Compliance by Visit - 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) mental component summary (MCS)
(Full Analysis Set)

Visit	ABT-494 15 mg QD n/N (%)	ADA 40 mg EOW n/N (%)
Baseline	351/355 (98.9)	352/352 (100.0)
Week 12	344/355 (96.9)	346/352 (98.3)
Week 24	330/355 (93.0)	333/352 (94.6)
Week 36	327/355 (92.1)	327/352 (92.9)
Week 56	313/355 (88.2)	301/352 (85.5)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.1
Incidence of Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Infections and infestations	192 (54.1)	167 (47.4)
	Upper respiratory tract infection	49 (13.8)	39 (11.1)
	Nasopharyngitis	32 (9.0)	35 (9.9)
	Bronchitis	23 (6.5)	12 (3.4)
	Urinary tract infection	19 (5.4)	15 (4.3)
	Gastroenteritis	10 (2.8)	9 (2.6)
	Pharyngitis	9 (2.5)	9 (2.6)
	Respiratory tract infection	13 (3.7)	5 (1.4)
	Sinusitis	11 (3.1)	7 (2.0)
	Influenza	13 (3.7)	3 (0.9)
	Oral herpes	8 (2.3)	8 (2.3)
	Pneumonia	8 (2.3)	7 (2.0)
	Respiratory tract infection viral	8 (2.3)	5 (1.4)
	Cystitis	6 (1.7)	5 (1.4)
	Herpes zoster	8 (2.3)	2 (0.6)
	Folliculitis	8 (2.3)	1 (0.3)
	Tonsillitis	3 (0.8)	6 (1.7)
	Viral upper respiratory tract infection	5 (1.4)	4 (1.1)
	Rhinitis	4 (1.1)	4 (1.1)
	Cellulitis	2 (0.6)	4 (1.1)
	Fungal skin infection	4 (1.1)	2 (0.6)
	Lower respiratory tract infection	3 (0.8)	3 (0.9)
	Tooth infection	3 (0.8)	3 (0.9)
	Ear infection	3 (0.8)	2 (0.6)
	Gastroenteritis viral	0 (0.0)	5 (1.4)
	Hordeolum	5 (1.4)	0 (0.0)
	Oral candidiasis	4 (1.1)	1 (0.3)
	Tooth abscess	4 (1.1)	1 (0.3)
	Viral infection	3 (0.8)	2 (0.6)
	Gingivitis	3 (0.8)	1 (0.3)
	Laryngitis	3 (0.8)	1 (0.3)
	Paronychia	2 (0.6)	2 (0.6)
	Tonsillitis bacterial	4 (1.1)	0 (0.0)
	Vulvovaginal mycotic infection	2 (0.6)	2 (0.6)
	Conjunctivitis	1 (0.3)	2 (0.6)
	Furuncle	1 (0.3)	2 (0.6)
	Herpes simplex	2 (0.6)	1 (0.3)
	Pulpitis dental	3 (0.8)	0 (0.0)
	Skin infection	1 (0.3)	2 (0.6)
	Tinea versicolour	2 (0.6)	1 (0.3)
	Vulvovaginal candidiasis	2 (0.6)	1 (0.3)
	Acute sinusitis	1 (0.3)	1 (0.3)
	Bacterial infection	1 (0.3)	1 (0.3)
	Bacterial vaginosis	1 (0.3)	1 (0.3)
	Body tinea	2 (0.6)	0 (0.0)
	Chronic tonsillitis	0 (0.0)	2 (0.6)
	Diverticulitis	1 (0.3)	1 (0.3)
	Erysipelas	1 (0.3)	1 (0.3)
	Gastrointestinal infection	2 (0.6)	0 (0.0)
	Genital herpes simplex	1 (0.3)	1 (0.3)
	Helicobacter infection	1 (0.3)	1 (0.3)
	Latent tuberculosis	0 (0.0)	2 (0.6)
	Onychomycosis	1 (0.3)	1 (0.3)
	Periodontitis	2 (0.6)	0 (0.0)
	Pharyngitis streptococcal	1 (0.3)	1 (0.3)
	Soft tissue infection	0 (0.0)	2 (0.6)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.1
Incidence of Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Tinea infection	1 (0.3)	1 (0.3)
	Tinea pedis	1 (0.3)	1 (0.3)
	Tracheobronchitis	1 (0.3)	1 (0.3)
	Abscess limb	0 (0.0)	1 (0.3)
	Acarodermatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Alveolar osteitis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Appendicitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Bacteriuria	1 (0.3)	0 (0.0)
	Bone abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
	Bronchitis mycoplasmal	0 (0.0)	1 (0.3)
	Candida infection	1 (0.3)	0 (0.0)
	Candida urethritis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Chronic sinusitis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Conjunctivitis viral	1 (0.3)	0 (0.0)
	Demodicidosis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Enterovirus infection	0 (0.0)	1 (0.3)
	Erythrasma	0 (0.0)	1 (0.3)
	Escherichia urinary tract infection	1 (0.3)	0 (0.0)
	Genital herpes	1 (0.3)	0 (0.0)
	Genital herpes zoster	1 (0.3)	0 (0.0)
	H1N1 influenza	1 (0.3)	0 (0.0)
	Hepatitis B reactivation	1 (0.3)	0 (0.0)
	Hepatitis E	0 (0.0)	1 (0.3)
	Herpes virus infection	1 (0.3)	0 (0.0)
	Infected bite	0 (0.0)	1 (0.3)
	Localised infection	0 (0.0)	1 (0.3)
	Lyme disease	0 (0.0)	1 (0.3)
	Mumps	1 (0.3)	0 (0.0)
	Nail infection	1 (0.3)	0 (0.0)
	Nasal herpes	0 (0.0)	1 (0.3)
	Orchitis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Osteomyelitis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Otitis media	0 (0.0)	1 (0.3)
	Otitis media acute	0 (0.0)	1 (0.3)
	Parvovirus infection	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pharyngotonsillitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Pilonidal cyst	1 (0.3)	0 (0.0)
	Pyuria	0 (0.0)	1 (0.3)
	Rash pustular	1 (0.3)	0 (0.0)
	Salmonellosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Sepsis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Sinusitis bacterial	1 (0.3)	0 (0.0)
	Skin bacterial infection	1 (0.3)	0 (0.0)
	Staphylococcal infection	1 (0.3)	0 (0.0)
	Staphylococcal skin infection	1 (0.3)	0 (0.0)
	Tinea cruris	0 (0.0)	1 (0.3)
	Trichomoniasis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vaginal infection	0 (0.0)	1 (0.3)
	Viral pharyngitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Viral rash	1 (0.3)	0 (0.0)
	Vulvovaginitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Wound infection	0 (0.0)	1 (0.3)
	Investigations	83 (23.4)	76 (21.6)
	Blood creatine phosphokinase increased	42 (11.8)	25 (7.1)
	Alanine aminotransferase increased	28 (7.9)	33 (9.4)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.1
Incidence of Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Aspartate aminotransferase increased	22 (6.2)	22 (6.3)
	Transaminases increased	4 (1.1)	8 (2.3)
	Hepatic enzyme increased	2 (0.6)	6 (1.7)
	Blood glucose increased	5 (1.4)	2 (0.6)
	Blood pressure increased	4 (1.1)	3 (0.9)
	Blood bilirubin increased	2 (0.6)	3 (0.9)
	Blood alkaline phosphatase increased	2 (0.6)	2 (0.6)
	Blood creatinine increased	1 (0.3)	3 (0.9)
	Blood cholesterol increased	3 (0.8)	0 (0.0)
	Blood potassium increased	2 (0.6)	1 (0.3)
	High density lipoprotein increased	2 (0.6)	1 (0.3)
	Liver function test increased	2 (0.6)	1 (0.3)
	Mean cell volume increased	2 (0.6)	1 (0.3)
	Weight increased	0 (0.0)	3 (0.9)
	Blood glucose abnormal	2 (0.6)	0 (0.0)
	Lymphocyte count decreased	2 (0.6)	0 (0.0)
	Neutrophil count decreased	1 (0.3)	1 (0.3)
	Red blood cell count decreased	0 (0.0)	2 (0.6)
	Very low density lipoprotein increased	1 (0.3)	1 (0.3)
	Bacterial test positive	1 (0.3)	0 (0.0)
	Blood thyroid stimulating hormone decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
	Blood triglycerides decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
	Blood triglycerides increased	1 (0.3)	0 (0.0)
	Blood uric acid increased	1 (0.3)	0 (0.0)
	Haematocrit decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
	Haemoglobin decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
	Low density lipoprotein decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
	Low density lipoprotein increased	1 (0.3)	0 (0.0)
	Muscle enzyme increased	1 (0.3)	0 (0.0)
	Myelocyte present	1 (0.3)	0 (0.0)
	Neutrophil count increased	0 (0.0)	1 (0.3)
	Neutrophil percentage increased	0 (0.0)	1 (0.3)
	Platelet count increased	1 (0.3)	0 (0.0)
	Prostatic specific antigen abnormal	1 (0.3)	0 (0.0)
	Red blood cell sedimentation rate increased	1 (0.3)	0 (0.0)
	Ultrasound scan abnormal	0 (0.0)	1 (0.3)
	Urine analysis abnormal	0 (0.0)	1 (0.3)
	Urine output increased	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vitamin B12 decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
	Weight decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
	White blood cell count decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
	Gastrointestinal disorders	61 (17.2)	65 (18.5)
	Diarrhoea	15 (4.2)	16 (4.5)
	Nausea	12 (3.4)	11 (3.1)
	Vomiting	6 (1.7)	11 (3.1)
	Abdominal pain upper	7 (2.0)	6 (1.7)
	Dyspepsia	5 (1.4)	4 (1.1)
	Constipation	2 (0.6)	6 (1.7)
	Gastritis	7 (2.0)	1 (0.3)
	Gastrooesophageal reflux disease	4 (1.1)	4 (1.1)
	Abdominal pain	3 (0.8)	4 (1.1)
	Hiatus hernia	3 (0.8)	2 (0.6)
	Abdominal discomfort	2 (0.6)	2 (0.6)
	Mouth ulceration	3 (0.8)	1 (0.3)
	Enteritis	1 (0.3)	2 (0.6)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.1
Incidence of Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Food poisoning	0 (0.0)	3 (0.9)
	Haemorrhoids	1 (0.3)	2 (0.6)
	Large intestine polyp	1 (0.3)	2 (0.6)
	Stomatitis	2 (0.6)	1 (0.3)
	Abdominal pain lower	0 (0.0)	2 (0.6)
	Aphthous ulcer	1 (0.3)	1 (0.3)
	Diverticulum	1 (0.3)	1 (0.3)
	Duodenal ulcer	0 (0.0)	2 (0.6)
	Flatulence	0 (0.0)	2 (0.6)
	Gastritis erosive	1 (0.3)	1 (0.3)
	Peptic ulcer	1 (0.3)	1 (0.3)
	Toothache	2 (0.6)	0 (0.0)
	Angular cheilitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Ascites	0 (0.0)	1 (0.3)
	Colitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Colon dysplasia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Dental caries	0 (0.0)	1 (0.3)
	Diverticulum intestinal	0 (0.0)	1 (0.3)
	Dry mouth	0 (0.0)	1 (0.3)
	Epigastric discomfort	0 (0.0)	1 (0.3)
	Erosive duodenitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Eructation	1 (0.3)	0 (0.0)
	Gastric ulcer	0 (0.0)	1 (0.3)
	Gastric ulcer perforation	1 (0.3)	0 (0.0)
	Gingival recession	0 (0.0)	1 (0.3)
	Haematochezia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Inguinal hernia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Intestinal obstruction	1 (0.3)	0 (0.0)
	Intestinal polyp	0 (0.0)	1 (0.3)
	Irritable bowel syndrome	0 (0.0)	1 (0.3)
	Lip ulceration	1 (0.3)	0 (0.0)
	Melaena	0 (0.0)	1 (0.3)
	Oesophageal ulcer haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)
	Oesophagitis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Oral contusion	1 (0.3)	0 (0.0)
	Pancreatic disorder	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pancreatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Periodontal inflammation	1 (0.3)	0 (0.0)
	Rectal haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)
	Reflux gastritis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Tongue ulceration	1 (0.3)	0 (0.0)
	Tooth discolouration	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tooth loss	0 (0.0)	1 (0.3)
	Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	48 (13.5)	50 (14.2)
	Psoriatic arthropathy	12 (3.4)	12 (3.4)
	Back pain	8 (2.3)	10 (2.8)
	Muscle spasms	5 (1.4)	4 (1.1)
	Osteoarthritis	2 (0.6)	6 (1.7)
	Arthralgia	4 (1.1)	3 (0.9)
	Myalgia	2 (0.6)	2 (0.6)
	Rotator cuff syndrome	1 (0.3)	3 (0.9)
	Bursitis	2 (0.6)	1 (0.3)
	Intervertebral disc protrusion	0 (0.0)	3 (0.9)
	Musculoskeletal chest pain	1 (0.3)	2 (0.6)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.1
Incidence of Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Osteoporosis	2 (0.6)	1 (0.3)
	Pain in extremity	3 (0.8)	0 (0.0)
	Spinal pain	2 (0.6)	1 (0.3)
	Chondropathy	1 (0.3)	1 (0.3)
	Intervertebral disc disorder	1 (0.3)	1 (0.3)
	Joint swelling	1 (0.3)	1 (0.3)
	Spinal osteoarthritis	1 (0.3)	1 (0.3)
	Spinal stenosis	1 (0.3)	1 (0.3)
	Arthritis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Costochondritis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Dupuytren's contracture	0 (0.0)	1 (0.3)
	Fibromyalgia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Foot deformity	1 (0.3)	0 (0.0)
	Joint stiffness	1 (0.3)	0 (0.0)
	Mastication disorder	0 (0.0)	1 (0.3)
	Meniscal degeneration	0 (0.0)	1 (0.3)
	Muscle contracture	1 (0.3)	0 (0.0)
	Muscular weakness	1 (0.3)	0 (0.0)
	Musculoskeletal pain	0 (0.0)	1 (0.3)
	Neck pain	0 (0.0)	1 (0.3)
	Osteochondrosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Osteopenia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Pathological fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
	Plantar fasciitis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Soft tissue swelling	1 (0.3)	0 (0.0)
	Spondylolisthesis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Synovial cyst	1 (0.3)	0 (0.0)
	Synovitis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tendon disorder	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tenosynovitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Trigger finger	0 (0.0)	1 (0.3)
	Winged scapula	0 (0.0)	1 (0.3)
	Nervous system disorders	37 (10.4)	45 (12.8)
	Headache	19 (5.4)	21 (6.0)
	Dizziness	1 (0.3)	5 (1.4)
	Migraine	2 (0.6)	4 (1.1)
	Sciatica	2 (0.6)	2 (0.6)
	Carpal tunnel syndrome	1 (0.3)	2 (0.6)
	Hypoaesthesia	1 (0.3)	2 (0.6)
	Somnolence	1 (0.3)	2 (0.6)
	Dysgeusia	1 (0.3)	1 (0.3)
	Tension headache	2 (0.6)	0 (0.0)
	Trigeminal neuralgia	1 (0.3)	1 (0.3)
	Amyotrophic lateral sclerosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Central-alveolar hypoventilation	1 (0.3)	0 (0.0)
	Cerebrovascular accident	0 (0.0)	1 (0.3)
	Cervical radiculopathy	1 (0.3)	0 (0.0)
	Cervicobrachial syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)
	Craniocervical syndrome	0 (0.0)	1 (0.3)
	Disturbance in attention	1 (0.3)	0 (0.0)
	Dizziness postural	0 (0.0)	1 (0.3)
	Facial paralysis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hepatic encephalopathy	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hypogeusia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Intercostal neuralgia	1 (0.3)	0 (0.0)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.1
Incidence of Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Ischaemic stroke	1 (0.3)	0 (0.0)
	Lacunar stroke	1 (0.3)	0 (0.0)
	Lethargy	1 (0.3)	0 (0.0)
	Lumbar radiculopathy	0 (0.0)	1 (0.3)
	Memory impairment	1 (0.3)	0 (0.0)
	Paraesthesia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Perineurial cyst	0 (0.0)	1 (0.3)
	Poor quality sleep	0 (0.0)	1 (0.3)
	Radiculopathy	0 (0.0)	1 (0.3)
	Syncope	0 (0.0)	1 (0.3)
	Transient ischaemic attack	0 (0.0)	1 (0.3)
	Trigeminal nerve disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
	Skin and subcutaneous tissue disorders	33 (9.3)	46 (13.1)
	Psoriasis	4 (1.1)	13 (3.7)
	Alopecia	1 (0.3)	6 (1.7)
	Pruritus	0 (0.0)	6 (1.7)
	Rash	1 (0.3)	5 (1.4)
	Dermatitis allergic	2 (0.6)	3 (0.9)
	Erythema	2 (0.6)	3 (0.9)
	Ingrowing nail	1 (0.3)	4 (1.1)
	Rosacea	5 (1.4)	0 (0.0)
	Skin lesion	2 (0.6)	2 (0.6)
	Urticaria	3 (0.8)	1 (0.3)
	Acne	3 (0.8)	0 (0.0)
	Dermatitis contact	0 (0.0)	3 (0.9)
	Rash generalised	1 (0.3)	2 (0.6)
	Blister	1 (0.3)	1 (0.3)
	Dermatitis	1 (0.3)	1 (0.3)
	Eczema	1 (0.3)	1 (0.3)
	Intertrigo	2 (0.6)	0 (0.0)
	Perioral dermatitis	1 (0.3)	1 (0.3)
	Rash erythematous	1 (0.3)	1 (0.3)
	Rash papular	2 (0.6)	0 (0.0)
	Acanthosis nigricans	1 (0.3)	0 (0.0)
	Dermal cyst	1 (0.3)	0 (0.0)
	Dermatitis atopic	1 (0.3)	0 (0.0)
	Drug eruption	0 (0.0)	1 (0.3)
	Dry skin	1 (0.3)	0 (0.0)
	Hair growth abnormal	1 (0.3)	0 (0.0)
	Hyperhidrosis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Hyperkeratosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Nail growth abnormal	1 (0.3)	0 (0.0)
	Onychomadesis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Papule	0 (0.0)	1 (0.3)
	Photosensitivity reaction	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pustular psoriasis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Rash follicular	1 (0.3)	0 (0.0)
	Rash maculo-papular	1 (0.3)	0 (0.0)
	Rash pruritic	0 (0.0)	1 (0.3)
	Skin discolouration	1 (0.3)	0 (0.0)
	Skin exfoliation	0 (0.0)	1 (0.3)
	Skin hyperpigmentation	1 (0.3)	0 (0.0)
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	31 (8.7)	39 (11.1)
	Cough	9 (2.5)	9 (2.6)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.1
Incidence of Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Oropharyngeal pain	6 (1.7)	9 (2.6)
	Rhinorrhoea	3 (0.8)	3 (0.9)
	Rhinitis allergic	3 (0.8)	2 (0.6)
	Asthma	1 (0.3)	2 (0.6)
	Bronchospasm	3 (0.8)	0 (0.0)
	Epistaxis	2 (0.6)	1 (0.3)
	Catarrh	1 (0.3)	1 (0.3)
	Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.3)	1 (0.3)
	Dyspnoea	1 (0.3)	1 (0.3)
	Nasal congestion	0 (0.0)	2 (0.6)
	Sleep apnoea syndrome	1 (0.3)	1 (0.3)
	Tonsillar inflammation	0 (0.0)	2 (0.6)
	Upper respiratory tract inflammation	1 (0.3)	1 (0.3)
	Allergic pharyngitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Choking	0 (0.0)	1 (0.3)
	Dysphonia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Dyspnoea exertional	1 (0.3)	0 (0.0)
	Haemoptysis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Lower respiratory tract inflammation	0 (0.0)	1 (0.3)
	Lung infiltration	0 (0.0)	1 (0.3)
	Nasal discomfort	1 (0.3)	0 (0.0)
	Pharyngeal inflammation	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pleural effusion	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pneumonitis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pulmonary fibrosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pulmonary mass	0 (0.0)	1 (0.3)
	Respiratory tract congestion	0 (0.0)	1 (0.3)
	Sinus congestion	0 (0.0)	1 (0.3)
	Sinus disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
	Tonsillar hypertrophy	0 (0.0)	1 (0.3)
	General disorders and administration site conditions	28 (7.9)	39 (11.1)
	Fatigue	7 (2.0)	5 (1.4)
	Injection site reaction	0 (0.0)	10 (2.8)
	Pyrexia	3 (0.8)	6 (1.7)
	Oedema peripheral	0 (0.0)	7 (2.0)
	Chest pain	2 (0.6)	4 (1.1)
	Malaise	4 (1.1)	2 (0.6)
	Peripheral swelling	4 (1.1)	2 (0.6)
	Influenza like illness	2 (0.6)	2 (0.6)
	Asthenia	3 (0.8)	0 (0.0)
	Drug intolerance	2 (0.6)	0 (0.0)
	Injection site erythema	0 (0.0)	2 (0.6)
	Injection site pain	0 (0.0)	2 (0.6)
	Adverse drug reaction	0 (0.0)	1 (0.3)
	Chills	1 (0.3)	0 (0.0)
	Discomfort	1 (0.3)	0 (0.0)
	Hyperthermia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Inflammation	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection site bruising	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection site eczema	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection site hypersensitivity	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection site pruritus	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection site urticaria	0 (0.0)	1 (0.3)
	Nodule	0 (0.0)	1 (0.3)
	Oedema	1 (0.3)	0 (0.0)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.1
Incidence of Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Pain	1 (0.3)	0 (0.0)
	Vaccination site pruritus	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injury, poisoning and procedural complications	31 (8.7)	34 (9.7)
	Contusion	4 (1.1)	6 (1.7)
	Arthropod bite	3 (0.8)	3 (0.9)
	Limb injury	3 (0.8)	3 (0.9)
	Fall	1 (0.3)	4 (1.1)
	Tooth fracture	4 (1.1)	1 (0.3)
	Skin laceration	3 (0.8)	1 (0.3)
	Thermal burn	2 (0.6)	2 (0.6)
	Joint injury	1 (0.3)	2 (0.6)
	Arthropod sting	1 (0.3)	1 (0.3)
	Fibula fracture	1 (0.3)	1 (0.3)
	Foot fracture	2 (0.6)	0 (0.0)
	Ligament sprain	0 (0.0)	2 (0.6)
	Meniscus injury	0 (0.0)	2 (0.6)
	Muscle strain	1 (0.3)	1 (0.3)
	Skin abrasion	1 (0.3)	1 (0.3)
	Tendon rupture	0 (0.0)	2 (0.6)
	Accidental overdose	0 (0.0)	1 (0.3)
	Animal bite	1 (0.3)	0 (0.0)
	Epicondylitis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Femur fracture	0 (0.0)	1 (0.3)
	Humerus fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
	Iliotibial band syndrome	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection related reaction	0 (0.0)	1 (0.3)
	Joint dislocation	1 (0.3)	0 (0.0)
	Ligament rupture	0 (0.0)	1 (0.3)
	Post procedural complication	0 (0.0)	1 (0.3)
	Post procedural inflammation	0 (0.0)	1 (0.3)
	Post-traumatic neck syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)
	Procedural pain	1 (0.3)	0 (0.0)
	Radius fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
	Road traffic accident	1 (0.3)	0 (0.0)
	Stress fracture	0 (0.0)	1 (0.3)
	Toxicity to various agents	1 (0.3)	0 (0.0)
	Traumatic haematoma	1 (0.3)	0 (0.0)
	Wound	1 (0.3)	0 (0.0)
	Wound dehiscence	0 (0.0)	1 (0.3)
	Metabolism and nutrition disorders	30 (8.5)	28 (8.0)
	Diabetes mellitus	7 (2.0)	4 (1.1)
	Hyperglycaemia	3 (0.8)	6 (1.7)
	Dyslipidaemia	4 (1.1)	3 (0.9)
	Hypertriglyceridaemia	1 (0.3)	6 (1.7)
	Hypercholesterolaemia	3 (0.8)	3 (0.9)
	Hyperuricaemia	3 (0.8)	3 (0.9)
	Type 2 diabetes mellitus	3 (0.8)	1 (0.3)
	Glucose tolerance impaired	1 (0.3)	2 (0.6)
	Hyperlipidaemia	2 (0.6)	1 (0.3)
	Vitamin D deficiency	2 (0.6)	1 (0.3)
	Fluid retention	1 (0.3)	1 (0.3)
	Hypokalaemia	2 (0.6)	0 (0.0)
	Iron deficiency	1 (0.3)	1 (0.3)
	Carbohydrate intolerance	1 (0.3)	0 (0.0)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.1
Incidence of Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Diabetes mellitus inadequate control	0 (0.0)	1 (0.3)
	Gout	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hypocalcaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Hypoglycaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Increased appetite	1 (0.3)	0 (0.0)
	Insulin resistance	1 (0.3)	0 (0.0)
	Metabolic acidosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vitamin B complex deficiency	1 (0.3)	0 (0.0)
	Vitamin B12 deficiency	0 (0.0)	1 (0.3)
	Blood and lymphatic system disorders	31 (8.7)	25 (7.1)
	Neutropenia	11 (3.1)	11 (3.1)
	Leukopenia	14 (3.9)	4 (1.1)
	Lymphopenia	8 (2.3)	1 (0.3)
	Anaemia	6 (1.7)	2 (0.6)
	Increased tendency to bruise	1 (0.3)	2 (0.6)
	Neutrophilia	1 (0.3)	2 (0.6)
	Thrombocytopenia	1 (0.3)	2 (0.6)
	Anaemia macrocytic	1 (0.3)	0 (0.0)
	Eosinophilia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hyperchromic anaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Iron deficiency anaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Leukocytosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Lymphadenopathy	1 (0.3)	0 (0.0)
	Macrocytosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Normochromic normocytic anaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vascular disorders	31 (8.7)	21 (6.0)
	Hypertension	24 (6.8)	12 (3.4)
	Hot flush	3 (0.8)	0 (0.0)
	Deep vein thrombosis	1 (0.3)	1 (0.3)
	Haematoma	1 (0.3)	1 (0.3)
	Peripheral venous disease	1 (0.3)	1 (0.3)
	Raynaud's phenomenon	0 (0.0)	2 (0.6)
	Aortic aneurysm	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hypertensive crisis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Peripheral coldness	0 (0.0)	1 (0.3)
	Thrombophlebitis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vasculitis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Venous hypertension	1 (0.3)	0 (0.0)
	Renal and urinary disorders	19 (5.4)	14 (4.0)
	Nephrolithiasis	3 (0.8)	5 (1.4)
	Haematuria	5 (1.4)	2 (0.6)
	Proteinuria	2 (0.6)	3 (0.9)
	Leukocyturia	4 (1.1)	0 (0.0)
	Renal colic	1 (0.3)	2 (0.6)
	Calculus urinary	2 (0.6)	0 (0.0)
	Dysuria	1 (0.3)	1 (0.3)
	Renal cyst	1 (0.3)	1 (0.3)
	Bladder prolapse	1 (0.3)	0 (0.0)
	Chronic kidney disease	1 (0.3)	0 (0.0)
	Glycosuria	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hypertonic bladder	1 (0.3)	0 (0.0)
	Urinary incontinence	0 (0.0)	1 (0.3)
	Urinary retention	1 (0.3)	0 (0.0)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.1
Incidence of Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Psychiatric disorders	20 (5.6)	9 (2.6)
	Insomnia	11 (3.1)	1 (0.3)
	Anxiety	3 (0.8)	4 (1.1)
	Depression	2 (0.6)	3 (0.9)
	Anxiety disorder	3 (0.8)	0 (0.0)
	Sleep disorder	2 (0.6)	0 (0.0)
	Depressed mood	0 (0.0)	1 (0.3)
	Generalised anxiety disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
	Neurosis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Stress	1 (0.3)	0 (0.0)
	Hepatobiliary disorders	12 (3.4)	16 (4.5)
	Hepatic steatosis	3 (0.8)	5 (1.4)
	Hepatic function abnormal	3 (0.8)	2 (0.6)
	Cholelithiasis	0 (0.0)	3 (0.9)
	Hypertransaminasaemia	0 (0.0)	2 (0.6)
	Liver disorder	0 (0.0)	2 (0.6)
	Steatohepatitis	2 (0.6)	0 (0.0)
	Biliary colic	1 (0.3)	0 (0.0)
	Cholecystitis chronic	0 (0.0)	1 (0.3)
	Drug-induced liver injury	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hepatic fibrosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hepatomegaly	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hepatotoxicity	1 (0.3)	0 (0.0)
	Hyperbilirubinaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Non-alcoholic steatohepatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Nonalcoholic fatty liver disease	1 (0.3)	0 (0.0)
	Portal vein thrombosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Reproductive system and breast disorders	16 (4.5)	9 (2.6)
	Breast fibrosis	2 (0.6)	0 (0.0)
	Breast mass	0 (0.0)	2 (0.6)
	Menorrhagia	2 (0.6)	0 (0.0)
	Ovarian cyst	1 (0.3)	1 (0.3)
	Vaginal haemorrhage	1 (0.3)	1 (0.3)
	Amenorrhoea	0 (0.0)	1 (0.3)
	Benign prostatic hyperplasia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Breast calcifications	1 (0.3)	0 (0.0)
	Breast disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
	Calculus prostatic	1 (0.3)	0 (0.0)
	Cervical polyp	0 (0.0)	1 (0.3)
	Cystocele	1 (0.3)	0 (0.0)
	Dysmenorrhoea	0 (0.0)	1 (0.3)
	Endometrial hyperplasia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Endometriosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Fallopian tube cyst	1 (0.3)	0 (0.0)
	Haemorrhagic ovarian cyst	1 (0.3)	0 (0.0)
	Menstruation irregular	1 (0.3)	0 (0.0)
	Metrorrhagia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Pelvic pain	1 (0.3)	0 (0.0)
	Prostatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Testicular swelling	0 (0.0)	1 (0.3)
	Uterine haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)
	Uterine polyp	1 (0.3)	0 (0.0)
	Uterine prolapse	1 (0.3)	0 (0.0)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.1
Incidence of Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Eye disorders	14 (3.9)	9 (2.6)
	Vision blurred	2 (0.6)	2 (0.6)
	Visual impairment	3 (0.8)	0 (0.0)
	Cataract	0 (0.0)	2 (0.6)
	Conjunctival haemorrhage	1 (0.3)	1 (0.3)
	Eyelid ptosis	2 (0.6)	0 (0.0)
	Meibomianitis	1 (0.3)	1 (0.3)
	Periorbital oedema	0 (0.0)	2 (0.6)
	Arteriosclerotic retinopathy	1 (0.3)	0 (0.0)
	Blepharospasm	1 (0.3)	0 (0.0)
	Conjunctival hyperaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Diabetic retinopathy	0 (0.0)	1 (0.3)
	Eye pain	1 (0.3)	0 (0.0)
	Glaucoma	1 (0.3)	0 (0.0)
	Photopsia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Swelling of eyelid	1 (0.3)	0 (0.0)
	Uveitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Vitreous floaters	1 (0.3)	0 (0.0)
	Cardiac disorders	10 (2.8)	9 (2.6)
	Atrial fibrillation	1 (0.3)	2 (0.6)
	Aortic valve sclerosis	2 (0.6)	0 (0.0)
	Palpitations	2 (0.6)	0 (0.0)
	Pulmonary valve incompetence	2 (0.6)	0 (0.0)
	Tachycardia	1 (0.3)	1 (0.3)
	Acute myocardial infarction	0 (0.0)	1 (0.3)
	Atrioventricular block	0 (0.0)	1 (0.3)
	Bradycardia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Bundle branch block right	1 (0.3)	0 (0.0)
	Cardiac ventricular thrombosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Extrasystoles	1 (0.3)	0 (0.0)
	Left ventricular dysfunction	0 (0.0)	1 (0.3)
	Mitral valve incompetence	1 (0.3)	0 (0.0)
	Mitral valve sclerosis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Myocardial infarction	1 (0.3)	0 (0.0)
	Myocardial ischaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Sinus tachycardia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tricuspid valve incompetence	1 (0.3)	0 (0.0)
	Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	1 (0.3)
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10 (2.8)	6 (1.7)
	Skin papilloma	2 (0.6)	0 (0.0)
	Anogenital warts	1 (0.3)	0 (0.0)
	Benign lung neoplasm	0 (0.0)	1 (0.3)
	Benign neoplasm of thyroid gland	0 (0.0)	1 (0.3)
	Breast fibroma	1 (0.3)	0 (0.0)
	Colon adenoma	1 (0.3)	0 (0.0)
	Haemangioma of liver	0 (0.0)	1 (0.3)
	Lipoma	1 (0.3)	0 (0.0)
	Lipoma of breast	1 (0.3)	0 (0.0)
	Melanocytic naevus	1 (0.3)	0 (0.0)
	Myelodysplastic syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)
	Neuroendocrine carcinoma	1 (0.3)	0 (0.0)
	Ovarian cancer	0 (0.0)	1 (0.3)
	Seborrhoeic keratosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Squamous cell carcinoma of skin	1 (0.3)	0 (0.0)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.1
Incidence of Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Uterine cancer	0 (0.0)	1 (0.3)
	Immune system disorders	5 (1.4)	4 (1.1)
	Seasonal allergy	3 (0.8)	2 (0.6)
	Hypersensitivity	0 (0.0)	2 (0.6)
	Drug hypersensitivity	1 (0.3)	0 (0.0)
	Food allergy	1 (0.3)	0 (0.0)
	Ear and labyrinth disorders	3 (0.8)	2 (0.6)
	Tinnitus	1 (0.3)	1 (0.3)
	Vertigo	1 (0.3)	1 (0.3)
	External ear inflammation	1 (0.3)	0 (0.0)
	Social circumstances	2 (0.6)	1 (0.3)
	Menopause	1 (0.3)	0 (0.0)
	Mid-life crisis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Stress at work	1 (0.3)	0 (0.0)
	Endocrine disorders	2 (0.6)	0 (0.0)
	Androgen deficiency	1 (0.3)	0 (0.0)
	Autoimmune thyroiditis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.3)	0 (0.0)
	Hydrocele	1 (0.3)	0 (0.0)
	Product issues	1 (0.3)	0 (0.0)
	Device breakage	1 (0.3)	0 (0.0)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.2
Incidence of Serious Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Infections and infestations	8 (2.3)	3 (0.9)
	Pneumonia	2 (0.6)	1 (0.3)
	Erysipelas	1 (0.3)	1 (0.3)
	Appendicitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Bone abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
	Cellulitis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Diverticulitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Herpes zoster	1 (0.3)	0 (0.0)
	Laryngitis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Sepsis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Gastrointestinal disorders	4 (1.1)	4 (1.1)
	Duodenal ulcer	0 (0.0)	1 (0.3)
	Dyspepsia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Enteritis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Gastric ulcer perforation	1 (0.3)	0 (0.0)
	Hiatus hernia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Large intestine polyp	0 (0.0)	1 (0.3)
	Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)
	Vomiting	0 (0.0)	1 (0.3)
	Nervous system disorders	3 (0.8)	5 (1.4)
	Amyotrophic lateral sclerosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Cerebrovascular accident	0 (0.0)	1 (0.3)
	Cervical radiculopathy	1 (0.3)	0 (0.0)
	Headache	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hepatic encephalopathy	0 (0.0)	1 (0.3)
	Ischaemic stroke	1 (0.3)	0 (0.0)
	Lacunar stroke	1 (0.3)	0 (0.0)
	Transient ischaemic attack	0 (0.0)	1 (0.3)
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	6 (1.7)
	Osteoarthritis	0 (0.0)	3 (0.9)
	Back pain	0 (0.0)	1 (0.3)
	Intervertebral disc protrusion	0 (0.0)	1 (0.3)
	Spondylolisthesis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Cardiac disorders	1 (0.3)	2 (0.6)
	Acute myocardial infarction	0 (0.0)	1 (0.3)
	Atrial fibrillation	0 (0.0)	1 (0.3)
	Myocardial infarction	1 (0.3)	0 (0.0)
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Neuroendocrine carcinoma	1 (0.3)	0 (0.0)
	Ovarian cancer	0 (0.0)	1 (0.3)
	Uterine cancer	0 (0.0)	1 (0.3)
	Reproductive system and breast disorders	2 (0.6)	1 (0.3)
	Fallopian tube cyst	1 (0.3)	0 (0.0)
	Haemorrhagic ovarian cyst	1 (0.3)	0 (0.0)
	Ovarian cyst	0 (0.0)	1 (0.3)
	Uterine prolapse	1 (0.3)	0 (0.0)
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	3 (0.9)
	Pleural effusion	0 (0.0)	1 (0.3)
	Sleep apnoea syndrome	0 (0.0)	1 (0.3)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.2
Incidence of Serious Adverse Events by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Tonsillar hypertrophy	0 (0.0)	1 (0.3)
	General disorders and administration site conditions	1 (0.3)	1 (0.3)
	Pyrexia	1 (0.3)	1 (0.3)
	Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.3)	1 (0.3)
	Foot fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
	Wound dehiscence	0 (0.0)	1 (0.3)
	Psychiatric disorders	1 (0.3)	1 (0.3)
	Anxiety	0 (0.0)	1 (0.3)
	Depression	1 (0.3)	0 (0.0)
	Renal and urinary disorders	1 (0.3)	1 (0.3)
	Nephrolithiasis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Renal colic	1 (0.3)	0 (0.0)
	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.3)	1 (0.3)
	Ingrowing nail	1 (0.3)	0 (0.0)
	Pustular psoriasis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	1 (0.3)
	Normochromic normocytic anaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Eye disorders	1 (0.3)	0 (0.0)
	Eyelid ptosis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	1 (0.3)
	Portal vein thrombosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Investigations	1 (0.3)	0 (0.0)
	Muscle enzyme increased	1 (0.3)	0 (0.0)
	Vascular disorders	0 (0.0)	1 (0.3)
	Deep vein thrombosis	0 (0.0)	1 (0.3)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.3
Incidence of Adverse Events by SOC and PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD(N=355) maximum Grade < 3 n (%)	ABT-494 15 mg QD(N=355) maximum Grade >= 3 n (%)	ABT-494 15 mg QD(N=355) Any AE n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) maximum Grade < 3 n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) maximum Grade >= 3 n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) Any AE n (%)
Week 56	Infections and infestations	179 (50.4)	13 (3.7)	192 (54.1)	158 (44.9)	9 (2.6)	167 (47.4)
	Upper respiratory tract infection	49 (13.8)	0 (0.0)	49 (13.8)	39 (11.1)	0 (0.0)	39 (11.1)
	Nasopharyngitis	32 (9.0)	0 (0.0)	32 (9.0)	35 (9.9)	0 (0.0)	35 (9.9)
	Bronchitis	23 (6.5)	0 (0.0)	23 (6.5)	12 (3.4)	0 (0.0)	12 (3.4)
	Urinary tract infection	19 (5.4)	0 (0.0)	19 (5.4)	15 (4.3)	0 (0.0)	15 (4.3)
	Gastroenteritis	9 (2.5)	1 (0.3)	10 (2.8)	9 (2.6)	0 (0.0)	9 (2.6)
	Pharyngitis	9 (2.5)	0 (0.0)	9 (2.5)	9 (2.6)	0 (0.0)	9 (2.6)
	Respiratory tract infection	13 (3.7)	0 (0.0)	13 (3.7)	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)
	Sinusitis	11 (3.1)	0 (0.0)	11 (3.1)	7 (2.0)	0 (0.0)	7 (2.0)
	Influenza	13 (3.7)	0 (0.0)	13 (3.7)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)
	Oral herpes	8 (2.3)	0 (0.0)	8 (2.3)	8 (2.3)	0 (0.0)	8 (2.3)
	Pneumonia	6 (1.7)	2 (0.6)	8 (2.3)	6 (1.7)	1 (0.3)	7 (2.0)
	Respiratory tract infection viral	8 (2.3)	0 (0.0)	8 (2.3)	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)
	Cystitis	6 (1.7)	0 (0.0)	6 (1.7)	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)
	Herpes zoster	6 (1.7)	2 (0.6)	8 (2.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Folliculitis	8 (2.3)	0 (0.0)	8 (2.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tonsillitis	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (1.7)	0 (0.0)	6 (1.7)
	Viral upper respiratory tract infection	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
	Rhinitis	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
	Cellulitis	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (1.1)
	Fungal skin infection	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Lower respiratory tract infection	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)
	Tooth infection	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Ear infection	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Gastroenteritis viral	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)
	Hordeolum	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Oral candidiasis	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tooth abscess	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Viral infection	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Gingivitis	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Laryngitis	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Paronychia	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Tonsillitis bacterial	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Vulvovaginal mycotic infection	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Conjunctivitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Furuncle	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Herpes simplex	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pulpitis dental	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Skin infection	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Tinea versicolour	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vulvovaginal candidiasis	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Acute sinusitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Bacterial infection	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Bacterial vaginosis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Body tinea	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Chronic tonsillitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Diverticulitis	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Erysipelas	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Gastrointestinal infection	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Genital herpes simplex	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Helicobacter infection	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Latent tuberculosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Onychomycosis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Periodontitis	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Pharyngitis streptococcal	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Soft tissue infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Tinea infection	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.3
Incidence of Adverse Events by SOC and PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD(N=355)			ADA 40 mg EOW(N=352)		
Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	maximum Grade < 3 n (%)	maximum Grade >= 3 n (%)	Any AE n (%)	maximum Grade < 3 n (%)	maximum Grade >= 3 n (%)	Any AE n (%)
Week 56	Tinea pedis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tracheobronchitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Abscess limb	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Acarodermatitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Alveolar osteitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Appendicitis	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Bacteriuria	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Bone abscess	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Bronchitis mycoplasmal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Candida infection	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Candida urethritis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Chronic sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Conjunctivitis viral	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Demodicidosis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Enterovirus infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Erythrasma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Escherichia urinary tract infection	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Genital herpes	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Genital herpes zoster	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	H1N1 influenza	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hepatitis B reactivation	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hepatitis E	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Herpes virus infection	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Infected bite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Localised infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Lyme disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Mumps	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Nail infection	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Nasal herpes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Orchitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Osteomyelitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Otitis media	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Otitis media acute	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Parvovirus infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pharyngotonsillitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Pilonidal cyst	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Pyuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Rash pustular	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Salmonellosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Sepsis	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Sinusitis bacterial	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Skin bacterial infection	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Staphylococcal infection	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Staphylococcal skin infection	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Tinea cruris	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Trichomoniasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vaginal infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Viral pharyngitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Viral rash	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Vulvovaginitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Wound infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Investigations	77 (21.7)	6 (1.7)	83 (23.4)	72 (20.5)	4 (1.1)	76 (21.6)
	Blood creatine phosphokinase increased	39 (11.0)	3 (0.8)	42 (11.8)	23 (6.5)	2 (0.6)	25 (7.1)
	Alanine aminotransferase increased	25 (7.0)	3 (0.8)	28 (7.9)	32 (9.1)	1 (0.3)	33 (9.4)
	Aspartate aminotransferase increased	20 (5.6)	2 (0.6)	22 (6.2)	21 (6.0)	1 (0.3)	22 (6.3)
	Transaminases increased	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	8 (2.3)	0 (0.0)	8 (2.3)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.3
Incidence of Adverse Events by SOC and PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD(N=355)			ADA 40 mg EOW(N=352)		
Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	maximum Grade < 3 n (%)	maximum Grade >= 3 n (%)	Any AE n (%)	maximum Grade < 3 n (%)	maximum Grade >= 3 n (%)	Any AE n (%)
Week 56	Hepatic enzyme increased	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	6 (1.7)	0 (0.0)	6 (1.7)
	Blood glucose increased	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Blood pressure increased	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Blood bilirubin increased	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Blood alkaline phosphatase increased	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Blood creatinine increased	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Blood cholesterol increased	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Blood potassium increased	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	High density lipoprotein increased	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Liver function test increased	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Mean cell volume increased	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Blood glucose abnormal	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lymphocyte count decreased	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Neutrophil count decreased	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Red blood cell count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Very low density lipoprotein increased	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Bacterial test positive	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Blood thyroid stimulating hormone decreased	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Blood triglycerides decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Blood triglycerides increased	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Blood uric acid increased	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Haematocrit decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Haemoglobin decreased	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Low density lipoprotein decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Low density lipoprotein increased	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Muscle enzyme increased	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Myelocyte present	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Neutrophil count increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Neutrophil percentage increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Platelet count increased	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Prostatic specific antigen abnormal	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Red blood cell sedimentation rate increased	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ultrasound scan abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Urine analysis abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Urine output increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vitamin B12 decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Weight decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	White blood cell count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Gastrointestinal disorders	57 (16.1)	4 (1.1)	61 (17.2)	61 (17.3)	4 (1.1)	65 (18.5)
	Diarrhoea	15 (4.2)	0 (0.0)	15 (4.2)	15 (4.3)	1 (0.3)	16 (4.5)
	Nausea	12 (3.4)	0 (0.0)	12 (3.4)	11 (3.1)	0 (0.0)	11 (3.1)
	Vomiting	6 (1.7)	0 (0.0)	6 (1.7)	11 (3.1)	0 (0.0)	11 (3.1)
	Abdominal pain upper	7 (2.0)	0 (0.0)	7 (2.0)	6 (1.7)	0 (0.0)	6 (1.7)
	Dyspepsia	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (1.4)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
	Constipation	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	6 (1.7)	0 (0.0)	6 (1.7)
	Gastritis	7 (2.0)	0 (0.0)	7 (2.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Gastrooesophageal reflux disease	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
	Abdominal pain	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
	Hiatus hernia	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Abdominal discomfort	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Mouth ulceration	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Enteritis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Food poisoning	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Haemorrhoids	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Large intestine polyp	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.3
Incidence of Adverse Events by SOC and PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD(N=355)			ADA 40 mg EOW(N=352)		
Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	maximum Grade < 3 n (%)	maximum Grade >= 3 n (%)	Any AE n (%)	maximum Grade < 3 n (%)	maximum Grade >= 3 n (%)	Any AE n (%)
Week 56	Stomatitis	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Abdominal pain lower	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Aphthous ulcer	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Diverticulum	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Duodenal ulcer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Flatulence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Gastritis erosive	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Peptic ulcer	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Toothache	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Angular cheilitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ascites	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Colitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Colon dysplasia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dental caries	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Diverticulum intestinal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Dry mouth	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Epigastric discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Erosive duodenitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Eructation	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Gastric ulcer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Gastric ulcer perforation	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Gingival recession	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Haematochezia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Inguinal hernia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Intestinal obstruction	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Intestinal polyp	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Irritable bowel syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Lip ulceration	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Melaena	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Oesophageal ulcer haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Oesophagitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Oral contusion	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Pancreatic disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pancreatitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Periodontal inflammation	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Rectal haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Reflux gastritis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Tongue ulceration	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Tooth discolouration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tooth loss	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Upper gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	48 (13.5)	0 (0.0)	48 (13.5)	45 (12.8)	5 (1.4)	50 (14.2)
	Psoriatic arthropathy	12 (3.4)	0 (0.0)	12 (3.4)	11 (3.1)	1 (0.3)	12 (3.4)
	Back pain	8 (2.3)	0 (0.0)	8 (2.3)	9 (2.6)	1 (0.3)	10 (2.8)
	Muscle spasms	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
	Osteoarthritis	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	5 (1.4)	1 (0.3)	6 (1.7)
	Arthralgia	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Myalgia	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Rotator cuff syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Bursitis	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Intervertebral disc protrusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.9)
	Musculoskeletal chest pain	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Osteoporosis	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pain in extremity	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Spinal pain	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Chondropathy	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.3
Incidence of Adverse Events by SOC and PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD(N=355) maximum Grade < 3 n (%)	ABT-494 15 mg QD(N=355) maximum Grade >= 3 n (%)	ABT-494 15 mg QD(N=355) Any AE n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) maximum Grade < 3 n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) maximum Grade >= 3 n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) Any AE n (%)
Week 56	Intervertebral disc disorder	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Joint swelling	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Spinal osteoarthritis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Spinal stenosis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Arthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Costochondritis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dupuytren's contracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Fibromyalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Foot deformity	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Joint stiffness	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mastication disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Meniscal degeneration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Muscle contracture	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Muscular weakness	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Musculoskeletal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Neck pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Osteochondrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Osteopenia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Pathological fracture	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Plantar fasciitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Soft tissue swelling	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Spondylolisthesis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Synovial cyst	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Synovitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tendon disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tenosynovitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Trigger finger	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Winged scapula	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Nervous system disorders	35 (9.9)	2 (0.6)	37 (10.4)	41 (11.6)	4 (1.1)	45 (12.8)
	Headache	19 (5.4)	0 (0.0)	19 (5.4)	21 (6.0)	0 (0.0)	21 (6.0)
	Dizziness	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)
	Migraine	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
	Sciatica	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Carpal tunnel syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Hypoaesthesia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Somnolence	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Dysgeusia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tension headache	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Trigeminal neuralgia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Amyotrophic lateral sclerosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Central-alveolar hypoventilation	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Cerebrovascular accident	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Cervical radiculopathy	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Cervicobrachial syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Craniocervical syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Disturbance in attention	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dizziness postural	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Facial paralysis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Hepatic encephalopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Hypogeusia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Intercostal neuralgia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ischaemic stroke	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lacunar stroke	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lethargy	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lumbar radiculopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Memory impairment	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.3
Incidence of Adverse Events by SOC and PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD(N=355) maximum Grade < 3 n (%)	ABT-494 15 mg QD(N=355) maximum Grade >= 3 n (%)	ABT-494 15 mg QD(N=355) Any AE n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) maximum Grade < 3 n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) maximum Grade >= 3 n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) Any AE n (%)
Week 56	Paraesthesia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Perineurial cyst	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Poor quality sleep	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Radiculopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Syncope	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Transient ischaemic attack	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Trigeminal nerve disorder	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Skin and subcutaneous tissue disorders	32 (9.0)	1 (0.3)	33 (9.3)	44 (12.5)	2 (0.6)	46 (13.1)
	Psoriasis	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	13 (3.7)	0 (0.0)	13 (3.7)
	Alopecia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (1.4)	1 (0.3)	6 (1.7)
	Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.7)	0 (0.0)	6 (1.7)
	Rash	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)
	Dermatitis allergic	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Erythema	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Ingrowing nail	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
	Rosacea	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Skin lesion	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Urticaria	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Acne	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dermatitis contact	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Rash generalised	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Blister	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Dermatitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Eczema	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Intertrigo	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Perioral dermatitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Rash erythematous	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Rash papular	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Acanthosis nigricans	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dermal cyst	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dermatitis atopic	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Drug eruption	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Dry skin	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hair growth abnormal	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hyperhidrosis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hyperkeratosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Nail growth abnormal	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Onychomadesis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Papule	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Photosensitivity reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pustular psoriasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Rash follicular	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Rash maculo-papular	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Rash pruritic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Skin discolouration	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Skin exfoliation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Skin hyperpigmentation	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	31 (8.7)	0 (0.0)	31 (8.7)	39 (11.1)	0 (0.0)	39 (11.1)
	Cough	9 (2.5)	0 (0.0)	9 (2.5)	9 (2.6)	0 (0.0)	9 (2.6)
	Oropharyngeal pain	6 (1.7)	0 (0.0)	6 (1.7)	9 (2.6)	0 (0.0)	9 (2.6)
	Rhinorrhoea	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Rhinitis allergic	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Asthma	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Bronchospasm	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Epistaxis	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.3
Incidence of Adverse Events by SOC and PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD(N=355) maximum Grade < 3 n (%)	ABT-494 15 mg QD(N=355) maximum Grade >= 3 n (%)	ABT-494 15 mg QD(N=355) Any AE n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) maximum Grade < 3 n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) maximum Grade >= 3 n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) Any AE n (%)
Week 56	Catarrh	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Dyspnoea	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Nasal congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Sleep apnoea syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tonsillar inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Upper respiratory tract inflammation	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Allergic pharyngitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Choking	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Dysphonia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dyspnoea exertional	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Haemoptysis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Lower respiratory tract inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Lung infiltration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Nasal discomfort	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Pharyngeal inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pleural effusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pneumonitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pulmonary fibrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pulmonary mass	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Respiratory tract congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Sinus congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Sinus disorder	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Tonsillar hypertrophy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	General disorders and administration site conditions	27 (7.6)	1 (0.3)	28 (7.9)	38 (10.8)	1 (0.3)	39 (11.1)
	Fatigue	7 (2.0)	0 (0.0)	7 (2.0)	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)
	Injection site reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.8)	0 (0.0)	10 (2.8)
	Pyrexia	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (1.4)	1 (0.3)	6 (1.7)
	Oedema peripheral	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.0)	0 (0.0)	7 (2.0)
	Chest pain	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
	Malaise	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Peripheral swelling	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Influenza like illness	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Asthenia	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Drug intolerance	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Injection site erythema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Injection site pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Adverse drug reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Chills	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Discomfort	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hyperthermia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection site bruising	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection site eczema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection site hypersensitivity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection site pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection site urticaria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Nodule	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Oedema	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Pain	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Vaccination site pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injury, poisoning and procedural complications	31 (8.7)	0 (0.0)	31 (8.7)	32 (9.1)	2 (0.6)	34 (9.7)
	Contusion	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	6 (1.7)	0 (0.0)	6 (1.7)
	Arthropod bite	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Limb injury	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.3
Incidence of Adverse Events by SOC and PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD(N=355) maximum Grade < 3 n (%)	ABT-494 15 mg QD(N=355) maximum Grade >= 3 n (%)	ABT-494 15 mg QD(N=355) Any AE n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) maximum Grade < 3 n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) maximum Grade >= 3 n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) Any AE n (%)
Week 56	Fall	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
	Tooth fracture	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Skin laceration	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Thermal burn	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Joint injury	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Arthropod sting	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Fibula fracture	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Foot fracture	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ligament sprain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Meniscus injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Muscle strain	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Skin abrasion	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tendon rupture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Accidental overdose	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Animal bite	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Epicondylitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Femur fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Humerus fracture	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Iliotibial band syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection related reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Joint dislocation	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ligament rupture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Post procedural complication	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Post procedural inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Post-traumatic neck syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Procedural pain	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Radius fracture	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Road traffic accident	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Stress fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Toxicity to various agents	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Traumatic haematoma	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Wound	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Wound dehiscence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Metabolism and nutrition disorders	30 (8.5)	0 (0.0)	30 (8.5)	27 (7.7)	1 (0.3)	28 (8.0)
	Diabetes mellitus	7 (2.0)	0 (0.0)	7 (2.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
	Hyperglycaemia	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	6 (1.7)	0 (0.0)	6 (1.7)
	Dyslipidaemia	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Hypertriglyceridaemia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (1.4)	1 (0.3)	6 (1.7)
	Hypercholesterolaemia	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Hyperuricaemia	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Type 2 diabetes mellitus	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Glucose tolerance impaired	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Hyperlipidaemia	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vitamin D deficiency	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Fluid retention	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hypokalaemia	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Iron deficiency	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Carbohydrate intolerance	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Diabetes mellitus inadequate control	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Gout	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hypocalcaemia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hypoglycaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Increased appetite	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Insulin resistance	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Metabolic acidosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vitamin B complex deficiency	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.3
Incidence of Adverse Events by SOC and PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD(N=355)			ADA 40 mg EOW(N=352)		
Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	maximum Grade < 3 n (%)	maximum Grade >= 3 n (%)	Any AE n (%)	maximum Grade < 3 n (%)	maximum Grade >= 3 n (%)	Any AE n (%)
Week 56	Vitamin B12 deficiency	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Blood and lymphatic system disorders	29 (8.2)	2 (0.6)	31 (8.7)	22 (6.3)	3 (0.9)	25 (7.1)
	Neutropenia	11 (3.1)	0 (0.0)	11 (3.1)	9 (2.6)	2 (0.6)	11 (3.1)
	Leukopenia	14 (3.9)	0 (0.0)	14 (3.9)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
	Lymphopenia	6 (1.7)	2 (0.6)	8 (2.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Anaemia	6 (1.7)	0 (0.0)	6 (1.7)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Increased tendency to bruise	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Neutrophilia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Thrombocytopenia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Anaemia macrocytic	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Eosinophilia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hyperchromic anaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Iron deficiency anaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Leukocytosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Lymphadenopathy	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Macrocytosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Normochromic normocytic anaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Vascular disorders	30 (8.5)	1 (0.3)	31 (8.7)	21 (6.0)	0 (0.0)	21 (6.0)
	Hypertension	24 (6.8)	0 (0.0)	24 (6.8)	12 (3.4)	0 (0.0)	12 (3.4)
	Hot flush	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Deep vein thrombosis	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Haematoma	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Peripheral venous disease	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Raynaud's phenomenon	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Aortic aneurysm	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hypertensive crisis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Peripheral coldness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Thrombophlebitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vasculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Venous hypertension	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Renal and urinary disorders	18 (5.1)	1 (0.3)	19 (5.4)	13 (3.7)	1 (0.3)	14 (4.0)
	Nephrolithiasis	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (1.4)
	Haematuria	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Proteinuria	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Leukocyturia	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Renal colic	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Calculus urinary	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dysuria	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Renal cyst	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Bladder prolapse	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Chronic kidney disease	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Glycosuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hypertonic bladder	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Urinary incontinence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Urinary retention	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Psychiatric disorders	20 (5.6)	0 (0.0)	20 (5.6)	8 (2.3)	1 (0.3)	9 (2.6)
	Insomnia	11 (3.1)	0 (0.0)	11 (3.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Anxiety	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (1.1)
	Depression	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Anxiety disorder	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Sleep disorder	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Depressed mood	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Generalised anxiety disorder	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.3
Incidence of Adverse Events by SOC and PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD(N=355)			ADA 40 mg EOW(N=352)		
Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	maximum Grade < 3 n (%)	maximum Grade >= 3 n (%)	Any AE n (%)	maximum Grade < 3 n (%)	maximum Grade >= 3 n (%)	Any AE n (%)
Week 56	Neurosis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Stress	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hepatobiliary disorders	12 (3.4)	0 (0.0)	12 (3.4)	15 (4.3)	1 (0.3)	16 (4.5)
	Hepatic steatosis	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)
	Hepatic function abnormal	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Cholelithiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
	Hypertransaminasaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Liver disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Steatohepatitis	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Biliary colic	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Cholecystitis chronic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Drug-induced liver injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hepatic fibrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hepatomegaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hepatotoxicity	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hyperbilirubinaemia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Non-alcoholic steatohepatitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Nonalcoholic fatty liver disease	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Portal vein thrombosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Reproductive system and breast disorders	15 (4.2)	1 (0.3)	16 (4.5)	9 (2.6)	0 (0.0)	9 (2.6)
	Breast fibrosis	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Breast mass	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Menorrhagia	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ovarian cyst	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vaginal haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Amenorrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Benign prostatic hyperplasia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Breast calcifications	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Breast disorder	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Calculus prostatic	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Cervical polyp	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Cystocele	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dysmenorrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Endometrial hyperplasia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Endometriosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Fallopian tube cyst	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Haemorrhagic ovarian cyst	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Menstruation irregular	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Metrorrhagia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Pelvic pain	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Prostatitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Testicular swelling	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Uterine haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Uterine polyp	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Uterine prolapse	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Eye disorders	14 (3.9)	0 (0.0)	14 (3.9)	9 (2.6)	0 (0.0)	9 (2.6)
	Vision blurred	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Visual impairment	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Cataract	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Conjunctival haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Eyelid ptosis	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Meibomianitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Periorbital oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Arteriosclerotic retinopathy	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.3
Incidence of Adverse Events by SOC and PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD(N=355) maximum Grade < 3 n (%)	ABT-494 15 mg QD(N=355) maximum Grade >= 3 n (%)	ABT-494 15 mg QD(N=355) Any AE n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) maximum Grade < 3 n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) maximum Grade >= 3 n (%)	ADA 40 mg EOW(N=352) Any AE n (%)
Week 56	Blepharospasm	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Conjunctival hyperaemia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Diabetic retinopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Eye pain	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Glaucoma	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Photopsia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Swelling of eyelid	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Uveitis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Vitreous floaters	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Cardiac disorders	9 (2.5)	1 (0.3)	10 (2.8)	8 (2.3)	1 (0.3)	9 (2.6)
	Atrial fibrillation	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Aortic valve sclerosis	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Palpitations	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Pulmonary valve incompetence	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Tachycardia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Acute myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Atrioventricular block	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Bradycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Bundle branch block right	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Cardiac ventricular thrombosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Extrasystoles	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Left ventricular dysfunction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Mitral valve incompetence	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mitral valve sclerosis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Myocardial infarction	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Myocardial ischaemia	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Sinus tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Tricuspid valve incompetence	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ventricular extrasystoles	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (2.5)	1 (0.3)	10 (2.8)	4 (1.1)	2 (0.6)	6 (1.7)
	Skin papilloma	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Anogenital warts	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Benign lung neoplasm	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Benign neoplasm of thyroid gland	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Breast fibroma	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Colon adenoma	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Haemangioma of liver	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Lipoma	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Lipoma of breast	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Melanocytic naevus	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Myelodysplastic syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Neuroendocrine carcinoma	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ovarian cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Seborrhoeic keratosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Squamous cell carcinoma of skin	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Uterine cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Immune system disorders	5 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.4)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)
	Seasonal allergy	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Hypersensitivity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Drug hypersensitivity	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Food allergy	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Ear and labyrinth disorders	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Tinnitus	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.3
Incidence of Adverse Events by SOC and PT and Maximum CTCAE Grade
(Safety Analysis Set)

		ABT-494 15 mg QD(N=355)			ADA 40 mg EOW(N=352)		
Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	maximum Grade < 3 n (%)	maximum Grade >= 3 n (%)	Any AE n (%)	maximum Grade < 3 n (%)	maximum Grade >= 3 n (%)	Any AE n (%)
Week 56	Vertigo	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	External ear inflammation	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Social circumstances	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Menopause	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mid-life crisis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Stress at work	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Endocrine disorders	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Androgen deficiency	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Autoimmune thyroiditis	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hydrocele	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Product issues	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Device breakage	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.4
Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Infections and infestations	6 (1.7)	2 (0.6)
	Herpes zoster	2 (0.6)	0 (0.0)
	Body tinea	1 (0.3)	0 (0.0)
	Genital herpes	1 (0.3)	0 (0.0)
	Lower respiratory tract infection	1 (0.3)	0 (0.0)
	Pneumonia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Salmonellosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Sepsis	1 (0.3)	0 (0.0)
	Upper respiratory tract infection	1 (0.3)	0 (0.0)
	Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (0.8)	3 (0.9)
	Alopecia	0 (0.0)	2 (0.6)
	Eczema	1 (0.3)	0 (0.0)
	Psoriasis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pustular psoriasis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Rash	1 (0.3)	0 (0.0)
	Skin lesion	1 (0.3)	0 (0.0)
	General disorders and administration site conditions	2 (0.6)	3 (0.9)
	Malaise	1 (0.3)	1 (0.3)
	Adverse drug reaction	0 (0.0)	1 (0.3)
	Fatigue	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection site hypersensitivity	0 (0.0)	1 (0.3)
	Injection site urticaria	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pyrexia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Gastrointestinal disorders	1 (0.3)	3 (0.9)
	Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (0.3)
	Constipation	0 (0.0)	1 (0.3)
	Gastric ulcer perforation	1 (0.3)	0 (0.0)
	Haematochezia	0 (0.0)	1 (0.3)
	Nausea	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hepatobiliary disorders	1 (0.3)	3 (0.9)
	Hepatic function abnormal	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hepatic steatosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Hepatotoxicity	1 (0.3)	0 (0.0)
	Portal vein thrombosis	0 (0.0)	1 (0.3)
	Investigations	0 (0.0)	4 (1.1)
	Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	2 (0.6)
	Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	2 (0.6)
	Transaminases increased	0 (0.0)	1 (0.3)
	Weight increased	0 (0.0)	1 (0.3)
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.3)	2 (0.6)
	Psoriatic arthropathy	1 (0.3)	1 (0.3)
	Back pain	0 (0.0)	1 (0.3)
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Neuroendocrine carcinoma	1 (0.3)	0 (0.0)
	Ovarian cancer	0 (0.0)	1 (0.3)
	Uterine cancer	0 (0.0)	1 (0.3)
	Nervous system disorders	1 (0.3)	2 (0.6)
	Amyotrophic lateral sclerosis	0 (0.0)	1 (0.3)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.1.4
Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug by SOC and PT
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	ABT-494 15 mg QD (N=355) n (%)	ADA 40 mg EOW (N=352) n (%)
Week 56	Hepatic encephalopathy	0 (0.0)	1 (0.3)
	Lacunar stroke	1 (0.3)	0 (0.0)
	Psychiatric disorders	1 (0.3)	0 (0.0)
	Insomnia	1 (0.3)	0 (0.0)
	Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	1 (0.3)
	Amenorrhoea	0 (0.0)	1 (0.3)
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	1 (0.3)
	Pulmonary mass	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vascular disorders	0 (0.0)	1 (0.3)
	Vasculitis	0 (0.0)	1 (0.3)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.1
Summary of Adverse Events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	272 (76.6)	272 (77.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.964	
	95% CI	0.679, 1.368	
	p-value	0.8367	
	Relative Risk	0.992	
	95% CI	0.915, 1.075	
	p-value	0.8367	
	Risk Difference	-0.007	
	95% CI	-0.069, 0.056	
	p-value	0.8367	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.1.1
Summary of Adverse Events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.5352
	< 65 years	232/304 (76.3)	230/297 (77.4)	0.985	(0.903, 1.076)	0.7435	
	>= 65 - < 75 years	33/ 42 (78.6)	39/ 49 (79.6)	0.987	(0.798, 1.221)	0.9052	
	>= 75 years	7/ 9 (77.8)	3/ 6 (50.0)	1.556	(0.650, 3.724)	0.3212	
	Sex						0.8538
	Male	114/156 (73.1)	127/173 (73.4)	0.995	(0.873, 1.135)	0.9456	
	Female	158/199 (79.4)	145/179 (81.0)	0.980	(0.887, 1.083)	0.6948	
	BMI						0.0532
	< 25 kg/m2	52/ 75 (69.3)	63/ 77 (81.8)	0.847	(0.705, 1.018)	0.0773	
	>= 25 kg/m2	220/280 (78.6)	209/275 (76.0)	1.034	(0.945, 1.132)	0.4701	
	Race						0.1357
	White	244/325 (75.1)	240/313 (76.7)	0.979	(0.897, 1.069)	0.6366	
	Non-white	28/ 30 (93.3)	32/ 39 (82.1)	1.138	(0.955, 1.355)	0.1495	
	Geographic region						0.6306
	North America	50/ 61 (82.0)	51/ 63 (81.0)	1.013	(0.856, 1.198)	0.8844	
	Western Europe and Oceania	38/ 44 (86.4)	32/ 34 (94.1)	0.918	(0.794, 1.060)	0.2432	
	Eastern Europe	120/178 (67.4)	114/162 (70.4)	0.958	(0.830, 1.105)	0.5563	
	Latin-America	33/ 39 (84.6)	38/ 52 (73.1)	1.158	(0.936, 1.432)	0.1762	
	Asia	19/ 20 (95.0)	22/ 26 (84.6)	1.123	(0.926, 1.361)	0.2380	
	Other	12/ 13 (92.3)	15/ 15 (100.0)	0.923	(0.789, 1.080)	0.3174	
	Duration of PsA diagnosis						0.5910
	<= 5 years	166/216 (76.9)	168/216 (77.8)	0.988	(0.892, 1.094)	0.8183	
	> 5 - <= 10 years	56/ 68 (82.4)	60/ 81 (74.1)	1.112	(0.938, 1.317)	0.2203	
	> 10 years	50/ 71 (70.4)	44/ 55 (80.0)	0.880	(0.720, 1.076)	0.2125	
	Baseline hsCRP						0.1969
	<= ULN	70/ 89 (78.7)	74/102 (72.5)	1.084	(0.923, 1.274)	0.3259	
	> ULN	202/266 (75.9)	198/250 (79.2)	0.959	(0.874, 1.052)	0.3746	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.7663
	<= 1	194/261 (74.3)	202/267 (75.7)	0.982	(0.890, 1.084)	0.7251	
	> 1	78/ 94 (83.0)	70/ 85 (82.4)	1.008	(0.881, 1.153)	0.9121	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.2721
	Yes	212/279 (76.0)	201/269 (74.7)	1.017	(0.924, 1.119)	0.7314	
	No	60/ 76 (78.9)	71/ 83 (85.5)	0.923	(0.798, 1.068)	0.2813	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.2
Summary of Adverse Events (disease-related AEs are excluded)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	272 (76.6)	271 (77.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.980	
	95% CI	0.691, 1.389	
	p-value	0.9075	
	Relative Risk	0.995	
	95% CI	0.918, 1.079	
	p-value	0.9075	
	Risk Difference	-0.004	
	95% CI	-0.066, 0.059	
	p-value	0.9075	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
Excluded Preferred Terms: Psoriatic arthropathy, Psoriasis, Pustular psoriasis, Nail psoriasis, Colitis ulcerative, Crohn´s disease, Uveitis
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.3
Summary of Serious Adverse Events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	23 (6.5)	28 (8.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.802	
	95% CI	0.452, 1.421	
	p-value	0.4490	
	Relative Risk	0.814	
	95% CI	0.479, 1.386	
	p-value	0.4492	
	Risk Difference	-0.015	
	95% CI	-0.053, 0.023	
	p-value	0.4483	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.3.1
Summary of Serious Adverse Events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.7638
	< 65 years	16/304 (5.3)	21/297 (7.1)	0.744	(0.396, 1.398)	0.3587	
	>= 65 - < 75 years	6/ 42 (14.3)	6/ 49 (12.2)	1.167	(0.407, 3.347)	0.7744	
	>= 75 years	1/ 9 (11.1)	1/ 6 (16.7)	0.667	(0.051, 8.729)	0.7573	
	Sex						0.4882
	Male	10/156 (6.4)	11/173 (6.4)	1.008	(0.440, 2.309)	0.9847	
	Female	13/199 (6.5)	17/179 (9.5)	0.688	(0.344, 1.376)	0.2902	
	BMI						0.0051
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	6/ 77 (7.8)	0.079	(0.005, 1.377)	0.0818	
	>= 25 kg/m2	23/280 (8.2)	22/275 (8.0)	1.027	(0.586, 1.798)	0.9263	
	Race						0.2134
	White	21/325 (6.5)	21/313 (6.7)	0.963	(0.537, 1.728)	0.8996	
	Non-white	2/ 30 (6.7)	7/ 39 (17.9)	0.371	(0.083, 1.661)	0.1949	
	Geographic region						0.2914
	North America	6/ 61 (9.8)	4/ 63 (6.3)	1.549	(0.460, 5.222)	0.4802	
	Western Europe and Oceania	4/ 44 (9.1)	3/ 34 (8.8)	1.030	(0.247, 4.299)	0.9673	
	Eastern Europe	8/178 (4.5)	10/162 (6.2)	0.728	(0.295, 1.800)	0.4919	
	Latin-America	1/ 39 (2.6)	4/ 52 (7.7)	0.333	(0.039, 2.866)	0.3169	
	Asia	0/ 20 (0.0)	4/ 26 (15.4)	0.143	(0.008, 2.508)	0.1832	
	Other	4/ 13 (30.8)	3/ 15 (20.0)	1.538	(0.419, 5.643)	0.5159	
	Duration of PsA diagnosis						0.9388
	<= 5 years	16/216 (7.4)	20/216 (9.3)	0.800	(0.426, 1.502)	0.4874	
	> 5 - <= 10 years	4/ 68 (5.9)	5/ 81 (6.2)	0.953	(0.266, 3.409)	0.9409	
	> 10 years	3/ 71 (4.2)	3/ 55 (5.5)	0.775	(0.163, 3.690)	0.7485	
	Baseline hsCRP						0.4843
	<= ULN	6/ 89 (6.7)	11/102 (10.8)	0.625	(0.241, 1.622)	0.3341	
	> ULN	17/266 (6.4)	17/250 (6.8)	0.940	(0.491, 1.800)	0.8516	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.5168
	<= 1	20/261 (7.7)	23/267 (8.6)	0.890	(0.501, 1.580)	0.6897	
	> 1	3/ 94 (3.2)	5/ 85 (5.9)	0.543	(0.134, 2.202)	0.3923	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.8287
	Yes	18/279 (6.5)	22/269 (8.2)	0.789	(0.433, 1.437)	0.4385	
	No	5/ 76 (6.6)	6/ 83 (7.2)	0.910	(0.290, 2.861)	0.8719	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.4
Summary of Serious Adverse Events (disease-related AEs are excluded)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	23 (6.5)	27 (7.7)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.834	
	95% CI	0.468, 1.485	
	p-value	0.5371	
	Relative Risk	0.845	
	95% CI	0.494, 1.444	
	p-value	0.5372	
	Risk Difference	-0.012	
	95% CI	-0.050, 0.026	
	p-value	0.5366	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
Excluded Preferred Terms: Psoriatic arthropathy, Psoriasis, Pustular psoriasis, Nail psoriasis, Colitis ulcerative, Crohn´s disease, Uveitis
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.5
Summary of Adverse Events of CTCAE Grade >=3
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	32 (9.0)	37 (10.5)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.843	
	95% CI	0.513, 1.388	
	p-value	0.5028	
	Relative Risk	0.858	
	95% CI	0.547, 1.344	
	p-value	0.5029	
	Risk Difference	-0.015	
	95% CI	-0.059, 0.029	
	p-value	0.5024	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.5.1
Summary of Adverse Events of CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)		p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age							0.9833
	< 65 years	25/304 (8.2)	29/297 (9.8)	0.842	(0.506,	1.403)	0.5097	
	>= 65 - < 75 years	7/ 42 (16.7)	8/ 49 (16.3)	1.021	(0.404,	2.579)	0.9652	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Sex							0.4401
	Male	15/156 (9.6)	16/173 (9.2)	1.040	(0.532,	2.032)	0.9095	
	Female	17/199 (8.5)	21/179 (11.7)	0.728	(0.397,	1.336)	0.3055	
	BMI							0.1105
	< 25 kg/m2	2/ 75 (2.7)	7/ 77 (9.1)	0.293	(0.063,	1.367)	0.1183	
	>= 25 kg/m2	30/280 (10.7)	30/275 (10.9)	0.982	(0.609,	1.584)	0.9411	
	Race							0.3864
	White	28/325 (8.6)	28/313 (8.9)	0.963	(0.584,	1.588)	0.8828	
	Non-white	4/ 30 (13.3)	9/ 39 (23.1)	0.578	(0.197,	1.697)	0.3183	
	Geographic region							0.7457
	North America	7/ 61 (11.5)	6/ 63 (9.5)	1.205	(0.429,	3.382)	0.7233	
	Western Europe and Oceania	3/ 44 (6.8)	3/ 34 (8.8)	0.773	(0.166,	3.592)	0.7422	
	Eastern Europe	9/178 (5.1)	12/162 (7.4)	0.683	(0.295,	1.577)	0.3716	
	Latin-America	5/ 39 (12.8)	6/ 52 (11.5)	1.111	(0.366,	3.378)	0.8527	
	Asia	1/ 20 (5.0)	5/ 26 (19.2)	0.260	(0.033,	2.053)	0.2014	
	Other	7/ 13 (53.8)	5/ 15 (33.3)	1.615	(0.673,	3.875)	0.2827	
	Duration of PsA diagnosis							0.6205
	<= 5 years	22/216 (10.2)	23/216 (10.6)	0.957	(0.550,	1.663)	0.8749	
	> 5 - <= 10 years	5/ 68 (7.4)	9/ 81 (11.1)	0.662	(0.233,	1.881)	0.4386	
	> 10 years	5/ 71 (7.0)	5/ 55 (9.1)	0.775	(0.236,	2.543)	0.6737	
	Baseline hsCRP							0.7972
	<= ULN	9/ 89 (10.1)	13/102 (12.7)	0.793	(0.356,	1.767)	0.5712	
	> ULN	23/266 (8.6)	24/250 (9.6)	0.901	(0.522,	1.554)	0.7069	
	Number of prior non-biologic DMARDs							0.3830
	<= 1	27/261 (10.3)	29/267 (10.9)	0.952	(0.580,	1.563)	0.8472	
	> 1	5/ 94 (5.3)	8/ 85 (9.4)	0.565	(0.192,	1.661)	0.2996	
	Current use of non-biologic DMARDs							0.2122
	Yes	27/279 (9.7)	26/269 (9.7)	1.001	(0.600,	1.670)	0.9962	
	No	5/ 76 (6.6)	11/ 83 (13.3)	0.496	(0.181,	1.363)	0.1742	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.6
Summary of Adverse Events of CTCAE Grade >=3 (disease-related AEs are excluded)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	32 (9.0)	35 (9.9)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.897	
	95% CI	0.542, 1.485	
	p-value	0.6733	
	Relative Risk	0.907	
	95% CI	0.575, 1.431	
	p-value	0.6734	
	Risk Difference	-0.009	
	95% CI	-0.052, 0.034	
	p-value	0.6732	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
Excluded Preferred Terms: Psoriatic arthropathy, Psoriasis, Pustular psoriasis, Nail psoriasis, Colitis ulcerative, Crohn´s disease, Uveitis
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.7
Summary of Adverse Events of CTCAE Grade <3
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	267 (75.2)	270 (76.7)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.921	
	95% CI	0.653, 1.301	
	p-value	0.6423	
	Relative Risk	0.981	
	95% CI	0.902, 1.065	
	p-value	0.6423	
	Risk Difference	-0.015	
	95% CI	-0.078, 0.048	
	p-value	0.6422	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.7.1
Summary of Adverse Events of CTCAE Grade <3 - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.7608
	< 65 years	229/304 (75.3)	228/297 (76.8)	0.981	(0.897, 1.073)	0.6794	
	>= 65 - < 75 years	31/ 42 (73.8)	39/ 49 (79.6)	0.927	(0.737, 1.166)	0.5190	
	>= 75 years	7/ 9 (77.8)	3/ 6 (50.0)	1.556	(0.650, 3.724)	0.3212	
	Sex						0.8354
	Male	112/156 (71.8)	126/173 (72.8)	0.986	(0.862, 1.127)	0.8338	
	Female	155/199 (77.9)	144/179 (80.4)	0.968	(0.873, 1.074)	0.5404	
	BMI						0.1772
	< 25 kg/m2	52/ 75 (69.3)	61/ 77 (79.2)	0.875	(0.724, 1.057)	0.1669	
	>= 25 kg/m2	215/280 (76.8)	209/275 (76.0)	1.010	(0.921, 1.108)	0.8275	
	Race						0.2612
	White	240/325 (73.8)	238/313 (76.0)	0.971	(0.888, 1.062)	0.5229	
	Non-white	27/ 30 (90.0)	32/ 39 (82.1)	1.097	(0.908, 1.325)	0.3380	
	Geographic region						0.5482
	North America	49/ 61 (80.3)	51/ 63 (81.0)	0.992	(0.835, 1.179)	0.9299	
	Western Europe and Oceania	38/ 44 (86.4)	32/ 34 (94.1)	0.918	(0.794, 1.060)	0.2432	
	Eastern Europe	117/178 (65.7)	114/162 (70.4)	0.934	(0.807, 1.081)	0.3589	
	Latin-America	33/ 39 (84.6)	37/ 52 (71.2)	1.189	(0.956, 1.480)	0.1206	
	Asia	19/ 20 (95.0)	22/ 26 (84.6)	1.123	(0.926, 1.361)	0.2380	
	Other	11/ 13 (84.6)	14/ 15 (93.3)	0.907	(0.693, 1.186)	0.4739	
	Duration of PsA diagnosis						0.8192
	<= 5 years	162/216 (75.0)	167/216 (77.3)	0.970	(0.873, 1.078)	0.5725	
	> 5 - <= 10 years	55/ 68 (80.9)	60/ 81 (74.1)	1.092	(0.918, 1.298)	0.3193	
	> 10 years	50/ 71 (70.4)	43/ 55 (78.2)	0.901	(0.733, 1.106)	0.3187	
	Baseline hsCRP						0.1068
	<= ULN	70/ 89 (78.7)	73/102 (71.6)	1.099	(0.933, 1.294)	0.2574	
	> ULN	197/266 (74.1)	197/250 (78.8)	0.940	(0.854, 1.034)	0.2047	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.6302
	<= 1	189/261 (72.4)	200/267 (74.9)	0.967	(0.873, 1.071)	0.5160	
	> 1	78/ 94 (83.0)	70/ 85 (82.4)	1.008	(0.881, 1.153)	0.9121	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.6269
	Yes	207/279 (74.2)	201/269 (74.7)	0.993	(0.900, 1.095)	0.8874	
	No	60/ 76 (78.9)	69/ 83 (83.1)	0.950	(0.816, 1.105)	0.5032	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.8
Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drug
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	16 (4.5)	23 (6.5)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.675	
	95% CI	0.350, 1.301	
	p-value	0.2404	
	Relative Risk	0.690	
	95% CI	0.371, 1.283	
	p-value	0.2410	
	Risk Difference	-0.020	
	95% CI	-0.054, 0.013	
	p-value	0.2377	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.8.1
Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drug - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.2264
	< 65 years	11/304 (3.6)	20/297 (6.7)	0.537	(0.262, 1.102)	0.0900	
	>= 65 - < 75 years	5/ 42 (11.9)	3/ 49 (6.1)	1.944	(0.494, 7.658)	0.3417	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.8358
	Male	4/156 (2.6)	6/173 (3.5)	0.739	(0.213, 2.571)	0.6349	
	Female	12/199 (6.0)	17/179 (9.5)	0.635	(0.312, 1.293)	0.2104	
	BMI						0.3028
	< 25 kg/m2	2/ 75 (2.7)	6/ 77 (7.8)	0.342	(0.071, 1.642)	0.1802	
	>= 25 kg/m2	14/280 (5.0)	17/275 (6.2)	0.809	(0.407, 1.609)	0.5453	
	Race						0.0524
	White	16/325 (4.9)	19/313 (6.1)	0.811	(0.425, 1.548)	0.5255	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	4/ 39 (10.3)	0.143	(0.008, 2.564)	0.1868	
	Geographic region						0.9612
	North America	2/ 61 (3.3)	8/ 63 (12.7)	0.258	(0.057, 1.168)	0.0786	
	Western Europe and Oceania	5/ 44 (11.4)	2/ 34 (5.9)	1.932	(0.399, 9.356)	0.4133	
	Eastern Europe	6/178 (3.4)	5/162 (3.1)	1.092	(0.340, 3.510)	0.8824	
	Latin-America	2/ 39 (5.1)	4/ 52 (7.7)	0.667	(0.129, 3.457)	0.6292	
	Asia	0/ 20 (0.0)	2/ 26 (7.7)	0.257	(0.013, 5.074)	0.3721	
	Other	1/ 13 (7.7)	2/ 15 (13.3)	0.577	(0.059, 5.655)	0.6367	
	Duration of PsA diagnosis						0.0756
	<= 5 years	9/216 (4.2)	20/216 (9.3)	0.450	(0.210, 0.966)	0.0404	
	> 5 - <= 10 years	3/ 68 (4.4)	0/ 81 (0.0)	8.319	(0.437, 158.279)	0.1587	
	> 10 years	4/ 71 (5.6)	3/ 55 (5.5)	1.033	(0.241, 4.425)	0.9653	
	Baseline hsCRP						0.7415
	<= ULN	7/ 89 (7.9)	10/102 (9.8)	0.802	(0.319, 2.019)	0.6399	
	> ULN	9/266 (3.4)	13/250 (5.2)	0.651	(0.283, 1.495)	0.3115	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.3174
	<= 1	9/261 (3.4)	17/267 (6.4)	0.542	(0.246, 1.193)	0.1280	
	> 1	7/ 94 (7.4)	6/ 85 (7.1)	1.055	(0.369, 3.015)	0.9205	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.8354
	Yes	12/279 (4.3)	16/269 (5.9)	0.723	(0.349, 1.500)	0.3838	
	No	4/ 76 (5.3)	7/ 83 (8.4)	0.624	(0.190, 2.048)	0.4368	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.9
Summary of Fatal Adverse Event
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.9.1
Summary of Fatal Adverse Event - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.10.1
Summary of Adverse Events of Special Interest (AESI)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	221 (62.3)	205 (58.2)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.183	
	95% CI	0.875, 1.599	
	p-value	0.2756	
	Relative Risk	1.069	
	95% CI	0.948, 1.205	
	p-value	0.2760	
	Risk Difference	0.040	
	95% CI	-0.032, 0.112	
	p-value	0.2750	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.10.1.1
Summary of Adverse Events of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.0447
	< 65 years	188/304 (61.8)	180/297 (60.6)	1.020	(0.898, 1.159)	0.7559	
	>= 65 - < 75 years	28/ 42 (66.7)	25/ 49 (51.0)	1.307	(0.923, 1.850)	0.1318	
	>= 75 years	5/ 9 (55.6)	0/ 6 (0.0)	7.700	(0.503, 117.967)	0.1427	
	Sex						0.8737
	Male	90/156 (57.7)	93/173 (53.8)	1.073	(0.885, 1.301)	0.4726	
	Female	131/199 (65.8)	112/179 (62.6)	1.052	(0.904, 1.224)	0.5104	
	BMI						0.1022
	< 25 kg/m2	41/ 75 (54.7)	48/ 77 (62.3)	0.877	(0.670, 1.148)	0.3395	
	>= 25 kg/m2	180/280 (64.3)	157/275 (57.1)	1.126	(0.984, 1.288)	0.0840	
	Race						0.4373
	White	197/325 (60.6)	179/313 (57.2)	1.060	(0.931, 1.207)	0.3798	
	Non-white	24/ 30 (80.0)	26/ 39 (66.7)	1.200	(0.902, 1.596)	0.2100	
	Geographic region						0.6164
	North America	38/ 61 (62.3)	33/ 63 (52.4)	1.189	(0.876, 1.615)	0.2667	
	Western Europe and Oceania	31/ 44 (70.5)	27/ 34 (79.4)	0.887	(0.686, 1.147)	0.3609	
	Eastern Europe	98/178 (55.1)	88/162 (54.3)	1.014	(0.835, 1.230)	0.8919	
	Latin-America	27/ 39 (69.2)	28/ 52 (53.8)	1.286	(0.927, 1.783)	0.1323	
	Asia	16/ 20 (80.0)	18/ 26 (69.2)	1.156	(0.825, 1.619)	0.4007	
	Other	11/ 13 (84.6)	11/ 15 (73.3)	1.154	(0.787, 1.693)	0.4642	
	Duration of PsA diagnosis						0.8909
	<= 5 years	139/216 (64.4)	131/216 (60.6)	1.061	(0.917, 1.228)	0.4270	
	> 5 - <= 10 years	47/ 68 (69.1)	46/ 81 (56.8)	1.217	(0.950, 1.559)	0.1200	
	> 10 years	35/ 71 (49.3)	28/ 55 (50.9)	0.968	(0.682, 1.375)	0.8572	
	Baseline hsCRP						0.1249
	<= ULN	56/ 89 (62.9)	51/102 (50.0)	1.258	(0.979, 1.618)	0.0729	
	> ULN	165/266 (62.0)	154/250 (61.6)	1.007	(0.879, 1.153)	0.9200	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.6569
	<= 1	160/261 (61.3)	151/267 (56.6)	1.084	(0.940, 1.250)	0.2679	
	> 1	61/ 94 (64.9)	54/ 85 (63.5)	1.021	(0.820, 1.272)	0.8493	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.5650
	Yes	169/279 (60.6)	149/269 (55.4)	1.094	(0.948, 1.262)	0.2203	
	No	52/ 76 (68.4)	56/ 83 (67.5)	1.014	(0.819, 1.256)	0.8978	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.10.2
Summary of Serious Adverse Events of Special Interest (AESI)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	13 (3.7)	11 (3.1)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.178	
	95% CI	0.521, 2.667	
	p-value	0.6937	
	Relative Risk	1.172	
	95% CI	0.532, 2.580	
	p-value	0.6938	
	Risk Difference	0.005	
	95% CI	-0.021, 0.032	
	p-value	0.6933	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.10.2.1
Summary of Serious Adverse Events of Special Interest (AESI) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.7774
	< 65 years	8/304 (2.6)	7/297 (2.4)	1.117	(0.410, 3.040)	0.8292	
	>= 65 - < 75 years	4/ 42 (9.5)	4/ 49 (8.2)	1.167	(0.311, 4.381)	0.8194	
	>= 75 years	1/ 9 (11.1)	0/ 6 (0.0)	2.100	(0.099, 44.404)	0.6337	
	Sex						0.8859
	Male	8/156 (5.1)	7/173 (4.0)	1.267	(0.470, 3.414)	0.6393	
	Female	5/199 (2.5)	4/179 (2.2)	1.124	(0.307, 4.122)	0.8596	
	BMI						0.0701
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	2/ 77 (2.6)	0.205	(0.010, 4.206)	0.3041	
	>= 25 kg/m2	13/280 (4.6)	9/275 (3.3)	1.419	(0.616, 3.265)	0.4109	
	Race						0.0356
	White	13/325 (4.0)	8/313 (2.6)	1.565	(0.658, 3.724)	0.3113	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	3/ 39 (7.7)	0.184	(0.010, 3.438)	0.2573	
	Geographic region						0.3443
	North America	4/ 61 (6.6)	2/ 63 (3.2)	2.066	(0.393, 10.869)	0.3919	
	Western Europe and Oceania	2/ 44 (4.5)	2/ 34 (5.9)	0.773	(0.115, 5.209)	0.7911	
	Eastern Europe	5/178 (2.8)	3/162 (1.9)	1.517	(0.368, 6.247)	0.5640	
	Latin-America	1/ 39 (2.6)	2/ 52 (3.8)	0.667	(0.063, 7.091)	0.7368	
	Asia	0/ 20 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.429	(0.018, 9.995)	0.5980	
	Other	1/ 13 (7.7)	1/ 15 (6.7)	1.154	(0.080, 16.669)	0.9164	
	Duration of PsA diagnosis						0.9926
	<= 5 years	10/216 (4.6)	8/216 (3.7)	1.250	(0.503, 3.107)	0.6309	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	2/ 81 (2.5)	0.596	(0.055, 6.427)	0.6694	
	> 10 years	2/ 71 (2.8)	1/ 55 (1.8)	1.549	(0.144, 16.648)	0.7178	
	Baseline hsCRP						0.9504
	<= ULN	4/ 89 (4.5)	4/102 (3.9)	1.146	(0.295, 4.449)	0.8438	
	> ULN	9/266 (3.4)	7/250 (2.8)	1.208	(0.457, 3.196)	0.7029	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.3764
	<= 1	12/261 (4.6)	9/267 (3.4)	1.364	(0.585, 3.183)	0.4727	
	> 1	1/ 94 (1.1)	2/ 85 (2.4)	0.452	(0.042, 4.897)	0.5137	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.9153
	Yes	10/279 (3.6)	8/269 (3.0)	1.205	(0.483, 3.008)	0.6891	
	No	3/ 76 (3.9)	3/ 83 (3.6)	1.092	(0.227, 5.248)	0.9124	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.10.3
Summary of Adverse Events of Special Interest (AESI) of CTCAE Grade >=3
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	23 (6.5)	18 (5.1)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.285	
	95% CI	0.681, 2.426	
	p-value	0.4384	
	Relative Risk	1.267	
	95% CI	0.696, 2.306	
	p-value	0.4387	
	Risk Difference	0.014	
	95% CI	-0.021, 0.048	
	p-value	0.4370	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.10.3.1
Summary of Adverse Events of Special Interest (AESI) of CTCAE Grade >=3 - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.8809
	< 65 years	17/304 (5.6)	13/297 (4.4)	1.278	(0.632, 2.584)	0.4954	
	>= 65 - < 75 years	6/ 42 (14.3)	5/ 49 (10.2)	1.400	(0.460, 4.261)	0.5535	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.3960
	Male	12/156 (7.7)	8/173 (4.6)	1.663	(0.698, 3.963)	0.2505	
	Female	11/199 (5.5)	10/179 (5.6)	0.989	(0.430, 2.274)	0.9801	
	BMI						0.4602
	< 25 kg/m2	2/ 75 (2.7)	3/ 77 (3.9)	0.684	(0.118, 3.981)	0.6730	
	>= 25 kg/m2	21/280 (7.5)	15/275 (5.5)	1.375	(0.724, 2.611)	0.3305	
	Race						0.6651
	White	20/325 (6.2)	14/313 (4.5)	1.376	(0.707, 2.676)	0.3471	
	Non-white	3/ 30 (10.0)	4/ 39 (10.3)	0.975	(0.236, 4.031)	0.9721	
	Geographic region						0.1624
	North America	4/ 61 (6.6)	3/ 63 (4.8)	1.377	(0.321, 5.900)	0.6665	
	Western Europe and Oceania	2/ 44 (4.5)	2/ 34 (5.9)	0.773	(0.115, 5.209)	0.7911	
	Eastern Europe	7/178 (3.9)	8/162 (4.9)	0.796	(0.295, 2.147)	0.6527	
	Latin-America	5/ 39 (12.8)	3/ 52 (5.8)	2.222	(0.565, 8.744)	0.2532	
	Asia	1/ 20 (5.0)	1/ 26 (3.8)	1.300	(0.087, 19.534)	0.8495	
	Other	4/ 13 (30.8)	1/ 15 (6.7)	4.615	(0.587, 36.270)	0.1459	
	Duration of PsA diagnosis						0.6554
	<= 5 years	15/216 (6.9)	12/216 (5.6)	1.250	(0.599, 2.608)	0.5520	
	> 5 - <= 10 years	4/ 68 (5.9)	5/ 81 (6.2)	0.953	(0.266, 3.409)	0.9409	
	> 10 years	4/ 71 (5.6)	1/ 55 (1.8)	3.099	(0.356, 26.945)	0.3054	
	Baseline hsCRP						0.8701
	<= ULN	6/ 89 (6.7)	5/102 (4.9)	1.375	(0.434, 4.353)	0.5878	
	> ULN	17/266 (6.4)	13/250 (5.2)	1.229	(0.610, 2.478)	0.5643	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.5787
	<= 1	19/261 (7.3)	14/267 (5.2)	1.388	(0.711, 2.710)	0.3364	
	> 1	4/ 94 (4.3)	4/ 85 (4.7)	0.904	(0.233, 3.504)	0.8842	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.2940
	Yes	20/279 (7.2)	13/269 (4.8)	1.483	(0.753, 2.922)	0.2543	
	No	3/ 76 (3.9)	5/ 83 (6.0)	0.655	(0.162, 2.650)	0.5532	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.10.4
Summary of Adverse Events of Special Interest (AESI) of CTCAE Grade <3
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	213 (60.0)	202 (57.4)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.114	
	95% CI	0.826, 1.503	
	p-value	0.4804	
	Relative Risk	1.046	
	95% CI	0.924, 1.183	
	p-value	0.4806	
	Risk Difference	0.026	
	95% CI	-0.046, 0.099	
	p-value	0.4802	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.10.4.1
Summary of Adverse Events of Special Interest (AESI) of CTCAE Grade <3 - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.1099
	< 65 years	183/304 (60.2)	177/297 (59.6)	1.010	(0.886, 1.151)	0.8805	
	>= 65 - < 75 years	25/ 42 (59.5)	25/ 49 (51.0)	1.167	(0.805, 1.690)	0.4151	
	>= 75 years	5/ 9 (55.6)	0/ 6 (0.0)	7.700	(0.503, 117.967)	0.1427	
	Sex						0.8881
	Male	86/156 (55.1)	91/173 (52.6)	1.048	(0.858, 1.280)	0.6458	
	Female	127/199 (63.8)	111/179 (62.0)	1.029	(0.881, 1.202)	0.7167	
	BMI						0.2073
	< 25 kg/m2	41/ 75 (54.7)	47/ 77 (61.0)	0.896	(0.682, 1.176)	0.4280	
	>= 25 kg/m2	172/280 (61.4)	155/275 (56.4)	1.090	(0.948, 1.253)	0.2263	
	Race						0.5452
	White	190/325 (58.5)	176/313 (56.2)	1.040	(0.909, 1.189)	0.5691	
	Non-white	23/ 30 (76.7)	26/ 39 (66.7)	1.150	(0.854, 1.548)	0.3564	
	Geographic region						0.5864
	North America	36/ 61 (59.0)	32/ 63 (50.8)	1.162	(0.843, 1.601)	0.3590	
	Western Europe and Oceania	31/ 44 (70.5)	27/ 34 (79.4)	0.887	(0.686, 1.147)	0.3609	
	Eastern Europe	93/178 (52.2)	87/162 (53.7)	0.973	(0.796, 1.189)	0.7880	
	Latin-America	27/ 39 (69.2)	28/ 52 (53.8)	1.286	(0.927, 1.783)	0.1323	
	Asia	16/ 20 (80.0)	18/ 26 (69.2)	1.156	(0.825, 1.619)	0.4007	
	Other	10/ 13 (76.9)	10/ 15 (66.7)	1.154	(0.724, 1.838)	0.5468	
	Duration of PsA diagnosis						0.8933
	<= 5 years	133/216 (61.6)	130/216 (60.2)	1.023	(0.880, 1.190)	0.7674	
	> 5 - <= 10 years	46/ 68 (67.6)	45/ 81 (55.6)	1.218	(0.944, 1.571)	0.1299	
	> 10 years	34/ 71 (47.9)	27/ 55 (49.1)	0.975	(0.679, 1.402)	0.8932	
	Baseline hsCRP						0.1248
	<= ULN	54/ 89 (60.7)	50/102 (49.0)	1.238	(0.955, 1.604)	0.1067	
	> ULN	159/266 (59.8)	152/250 (60.8)	0.983	(0.855, 1.131)	0.8119	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.9841
	<= 1	152/261 (58.2)	149/267 (55.8)	1.044	(0.900, 1.210)	0.5725	
	> 1	61/ 94 (64.9)	53/ 85 (62.4)	1.041	(0.833, 1.300)	0.7247	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.7219
	Yes	162/279 (58.1)	147/269 (54.6)	1.063	(0.917, 1.232)	0.4206	
	No	51/ 76 (67.1)	55/ 83 (66.3)	1.013	(0.813, 1.262)	0.9106	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Infection
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	195 (54.9)	168 (47.7)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.335	
	95% CI	0.993, 1.794	
	p-value	0.0556	
	Relative Risk	1.151	
	95% CI	0.996, 1.330	
	p-value	0.0563	
	Risk Difference	0.072	
	95% CI	-0.001, 0.146	
	p-value	0.0548	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.1.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Infection - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.1829
	< 65 years	167/304 (54.9)	146/297 (49.2)	1.117	(0.958, 1.304)	0.1576	
	>= 65 - < 75 years	23/ 42 (54.8)	22/ 49 (44.9)	1.220	(0.806, 1.846)	0.3476	
	>= 75 years	5/ 9 (55.6)	0/ 6 (0.0)	7.700	(0.503, 117.967)	0.1427	
	Sex						0.5683
	Male	80/156 (51.3)	74/173 (42.8)	1.199	(0.952, 1.510)	0.1229	
	Female	115/199 (57.8)	94/179 (52.5)	1.100	(0.916, 1.321)	0.3054	
	BMI						0.0589
	< 25 kg/m2	35/ 75 (46.7)	41/ 77 (53.2)	0.876	(0.636, 1.207)	0.4190	
	>= 25 kg/m2	160/280 (57.1)	127/275 (46.2)	1.237	(1.051, 1.456)	0.0104	
	Race						0.2121
	White	171/325 (52.6)	146/313 (46.6)	1.128	(0.964, 1.320)	0.1330	
	Non-white	24/ 30 (80.0)	22/ 39 (56.4)	1.418	(1.021, 1.970)	0.0373	
	Geographic region						0.5799
	North America	35/ 61 (57.4)	30/ 63 (47.6)	1.205	(0.860, 1.688)	0.2789	
	Western Europe and Oceania	29/ 44 (65.9)	23/ 34 (67.6)	0.974	(0.711, 1.335)	0.8713	
	Eastern Europe	82/178 (46.1)	66/162 (40.7)	1.131	(0.886, 1.444)	0.3245	
	Latin-America	23/ 39 (59.0)	25/ 52 (48.1)	1.227	(0.835, 1.803)	0.2984	
	Asia	16/ 20 (80.0)	14/ 26 (53.8)	1.486	(0.978, 2.257)	0.0634	
	Other	10/ 13 (76.9)	10/ 15 (66.7)	1.154	(0.724, 1.838)	0.5468	
	Duration of PsA diagnosis						0.3326
	<= 5 years	122/216 (56.5)	102/216 (47.2)	1.196	(0.996, 1.437)	0.0555	
	> 5 - <= 10 years	43/ 68 (63.2)	41/ 81 (50.6)	1.249	(0.943, 1.655)	0.1209	
	> 10 years	30/ 71 (42.3)	25/ 55 (45.5)	0.930	(0.625, 1.383)	0.7186	
	Baseline hsCRP						0.2470
	<= ULN	52/ 89 (58.4)	45/102 (44.1)	1.324	(1.001, 1.752)	0.0493	
	> ULN	143/266 (53.8)	123/250 (49.2)	1.093	(0.924, 1.293)	0.3017	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.2441
	<= 1	138/261 (52.9)	117/267 (43.8)	1.207	(1.010, 1.441)	0.0383	
	> 1	57/ 94 (60.6)	51/ 85 (60.0)	1.011	(0.797, 1.282)	0.9306	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.9033
	Yes	147/279 (52.7)	122/269 (45.4)	1.162	(0.978, 1.380)	0.0875	
	No	48/ 76 (63.2)	46/ 83 (55.4)	1.140	(0.880, 1.475)	0.3214	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.2
Summary of Adverse Event of Special Interest - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.983	
	95% CI	0.121, 73.476	
	p-value	0.5038	
	Relative Risk	2.975	
	95% CI	0.122, 72.775	
	p-value	0.5040	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.003, 0.008	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.2.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	0/297 (0.0)	2.931	(0.120, 71.666)	0.5097	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	0/275 (0.0)	2.947	(0.121, 72.021)	0.5075	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						1.0000
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	1/261 (0.4)	0/267 (0.0)	3.069	(0.126, 74.988)	0.4917	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.3
Summary of Adverse Event of Special Interest - Possible Malignancy
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	3 (0.8)	3 (0.9)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.991	
	95% CI	0.199, 4.946	
	p-value	0.9917	
	Relative Risk	0.992	
	95% CI	0.201, 4.879	
	p-value	0.9917	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.014, 0.013	
	p-value	0.9917	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.3.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Possible Malignancy - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	2/297 (0.7)	0.488	(0.045, 5.358)	0.5577	
	>= 65 - < 75 years	2/ 42 (4.8)	1/ 49 (2.0)	2.333	(0.219, 24.831)	0.4825	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.3393
	Male	2/156 (1.3)	1/173 (0.6)	2.218	(0.203, 24.222)	0.5137	
	Female	1/199 (0.5)	2/179 (1.1)	0.450	(0.041, 4.918)	0.5126	
	BMI						0.2129
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	3/280 (1.1)	2/275 (0.7)	1.473	(0.248, 8.749)	0.6699	
	Race						0.2508
	White	3/325 (0.9)	2/313 (0.6)	1.445	(0.243, 8.587)	0.6859	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.0864
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	2/ 44 (4.5)	1/ 34 (2.9)	1.545	(0.146, 16.341)	0.7175	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.429	(0.018, 9.995)	0.5980	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						0.6219
	<= 5 years	2/216 (0.9)	2/216 (0.9)	1.000	(0.142, 7.035)	1.0000	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	1/ 81 (1.2)	0.396	(0.016, 9.569)	0.5687	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						0.0628
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	2/102 (2.0)	0.229	(0.011, 4.705)	0.3391	
	> ULN	3/266 (1.1)	1/250 (0.4)	2.820	(0.295, 26.928)	0.3679	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.1894
	<= 1	3/261 (1.1)	2/267 (0.7)	1.534	(0.259, 9.109)	0.6375	
	> 1	0/ 94 (0.0)	1/ 85 (1.2)	0.302	(0.012, 7.309)	0.4613	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.9423
	Yes	2/279 (0.7)	2/269 (0.7)	0.964	(0.137, 6.796)	0.9708	
	No	1/ 76 (1.3)	1/ 83 (1.2)	1.092	(0.070, 17.157)	0.9500	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.4
Summary of Adverse Event of Special Interest - Malignancy
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	2 (0.6)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.992	
	95% CI	0.139, 7.078	
	p-value	0.9932	
	Relative Risk	0.992	
	95% CI	0.140, 7.000	
	p-value	0.9932	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.011, 0.011	
	p-value	0.9932	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.4.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Malignancy - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	2/ 42 (4.8)	1/ 49 (2.0)	2.333	(0.219, 24.831)	0.4825	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.0143
	Male	2/156 (1.3)	0/173 (0.0)	5.541	(0.268, 114.541)	0.2678	
	Female	0/199 (0.0)	2/179 (1.1)	0.180	(0.009, 3.724)	0.2673	
	BMI						0.1936
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	2/280 (0.7)	1/275 (0.4)	1.964	(0.179, 21.538)	0.5806	
	Race						0.2276
	White	2/325 (0.6)	1/313 (0.3)	1.926	(0.176, 21.136)	0.5917	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.0405
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.429	(0.018, 9.995)	0.5980	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	2/216 (0.9)	0.500	(0.046, 5.473)	0.5702	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	2/102 (2.0)	0.229	(0.011, 4.705)	0.3391	
	> ULN	2/266 (0.8)	0/250 (0.0)	4.700	(0.227, 97.428)	0.3170	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.1726
	<= 1	2/261 (0.8)	1/267 (0.4)	2.046	(0.187, 22.427)	0.5579	
	> 1	0/ 94 (0.0)	1/ 85 (1.2)	0.302	(0.012, 7.309)	0.4613	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.1723
	Yes	1/279 (0.4)	2/269 (0.7)	0.482	(0.044, 5.285)	0.5504	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.5
Summary of Adverse Event of Special Interest - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.983	
	95% CI	0.121, 73.476	
	p-value	0.5038	
	Relative Risk	2.975	
	95% CI	0.122, 72.775	
	p-value	0.5040	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.003, 0.008	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.5.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	0/ 49 (0.0)	3.488	(0.146, 83.428)	0.4405	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	0/275 (0.0)	2.947	(0.121, 72.021)	0.5075	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	1/261 (0.4)	0/267 (0.0)	3.069	(0.126, 74.988)	0.4917	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.6
Summary of Adverse Event of Special Interest - Malignancy excluding NMSC
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.494	
	95% CI	0.045, 5.477	
	p-value	0.5659	
	Relative Risk	0.496	
	95% CI	0.045, 5.443	
	p-value	0.5660	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.012, 0.007	
	p-value	0.5584	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.6.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Malignancy excluding NMSC - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.6603
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	1/ 49 (2.0)	1.167	(0.075, 18.086)	0.9122	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.0425
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	2/179 (1.1)	0.180	(0.009, 3.724)	0.2673	
	BMI						0.3123
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						0.3523
	White	1/325 (0.3)	1/313 (0.3)	0.963	(0.061, 15.330)	0.9787	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.2206
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.429	(0.018, 9.995)	0.5980	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	2/216 (0.9)	0.500	(0.046, 5.473)	0.5702	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						0.0588
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	2/102 (2.0)	0.229	(0.011, 4.705)	0.3391	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.2868
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	1/ 85 (1.2)	0.302	(0.012, 7.309)	0.4613	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.0454
	Yes	0/279 (0.0)	2/269 (0.7)	0.193	(0.009, 3.999)	0.2873	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.7
Summary of Adverse Event of Special Interest - Lymphoma
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.7.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Lymphoma - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.8
Summary of Adverse Event of Special Interest - Hepatic Disorder
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	49 (13.8)	64 (18.2)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.721	
	95% CI	0.480, 1.081	
	p-value	0.1131	
	Relative Risk	0.759	
	95% CI	0.539, 1.068	
	p-value	0.1139	
	Risk Difference	-0.044	
	95% CI	-0.098, 0.010	
	p-value	0.1117	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.8.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Hepatic Disorder - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.7859
	< 65 years	44/304 (14.5)	58/297 (19.5)	0.741	(0.518, 1.060)	0.1008	
	>= 65 - < 75 years	5/ 42 (11.9)	6/ 49 (12.2)	0.972	(0.319, 2.959)	0.9604	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.5572
	Male	18/156 (11.5)	30/173 (17.3)	0.665	(0.387, 1.145)	0.1413	
	Female	31/199 (15.6)	34/179 (19.0)	0.820	(0.527, 1.277)	0.3802	
	BMI						0.8125
	< 25 kg/m2	11/ 75 (14.7)	16/ 77 (20.8)	0.706	(0.351, 1.420)	0.3285	
	>= 25 kg/m2	38/280 (13.6)	48/275 (17.5)	0.778	(0.526, 1.150)	0.2080	
	Race						0.4280
	White	43/325 (13.2)	57/313 (18.2)	0.727	(0.505, 1.046)	0.0856	
	Non-white	6/ 30 (20.0)	7/ 39 (17.9)	1.114	(0.418, 2.972)	0.8288	
	Geographic region						0.1871
	North America	5/ 61 (8.2)	8/ 63 (12.7)	0.645	(0.224, 1.864)	0.4185	
	Western Europe and Oceania	3/ 44 (6.8)	6/ 34 (17.6)	0.386	(0.104, 1.434)	0.1553	
	Eastern Europe	23/178 (12.9)	33/162 (20.4)	0.634	(0.389, 1.033)	0.0675	
	Latin-America	11/ 39 (28.2)	8/ 52 (15.4)	1.833	(0.815, 4.124)	0.1427	
	Asia	6/ 20 (30.0)	7/ 26 (26.9)	1.114	(0.443, 2.800)	0.8180	
	Other	1/ 13 (7.7)	2/ 15 (13.3)	0.577	(0.059, 5.655)	0.6367	
	Duration of PsA diagnosis						0.4720
	<= 5 years	32/216 (14.8)	45/216 (20.8)	0.711	(0.471, 1.074)	0.1049	
	> 5 - <= 10 years	7/ 68 (10.3)	11/ 81 (13.6)	0.758	(0.311, 1.848)	0.5423	
	> 10 years	10/ 71 (14.1)	8/ 55 (14.5)	0.968	(0.410, 2.289)	0.9415	
	Baseline hsCRP						0.2526
	<= ULN	8/ 89 (9.0)	18/102 (17.6)	0.509	(0.233, 1.114)	0.0912	
	> ULN	41/266 (15.4)	46/250 (18.4)	0.838	(0.571, 1.230)	0.3659	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.4407
	<= 1	36/261 (13.8)	52/267 (19.5)	0.708	(0.480, 1.045)	0.0823	
	> 1	13/ 94 (13.8)	12/ 85 (14.1)	0.980	(0.473, 2.028)	0.9558	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.3986
	Yes	42/279 (15.1)	50/269 (18.6)	0.810	(0.557, 1.178)	0.2698	
	No	7/ 76 (9.2)	14/ 83 (16.9)	0.546	(0.233, 1.280)	0.1641	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.9
Summary of Adverse Event of Special Interest - Gastrointestinal Perforations
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.983	
	95% CI	0.121, 73.476	
	p-value	0.5038	
	Relative Risk	2.975	
	95% CI	0.122, 72.775	
	p-value	0.5040	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.003, 0.008	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.9.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Gastrointestinal Perforations - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	0/ 49 (0.0)	3.488	(0.146, 83.428)	0.4405	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	1/199 (0.5)	0/179 (0.0)	2.700	(0.111, 65.859)	0.5422	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	0/275 (0.0)	2.947	(0.121, 72.021)	0.5075	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						1.0000
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	1/261 (0.4)	0/267 (0.0)	3.069	(0.126, 74.988)	0.4917	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.10
Summary of Adverse Event of Special Interest - Anemia
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	8 (2.3)	7 (2.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.136	
	95% CI	0.408, 3.168	
	p-value	0.8071	
	Relative Risk	1.133	
	95% CI	0.415, 3.091	
	p-value	0.8071	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.019, 0.024	
	p-value	0.8069	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.10.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Anemia - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	8/304 (2.6)	5/297 (1.7)	1.563	(0.517, 4.724)	0.4285	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	2/ 49 (4.1)	0.233	(0.011, 4.713)	0.3420	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.6286
	Male	4/156 (2.6)	3/173 (1.7)	1.479	(0.336, 6.504)	0.6048	
	Female	4/199 (2.0)	4/179 (2.2)	0.899	(0.228, 3.544)	0.8797	
	BMI						0.5741
	< 25 kg/m2	2/ 75 (2.7)	1/ 77 (1.3)	2.053	(0.190, 22.171)	0.5534	
	>= 25 kg/m2	6/280 (2.1)	6/275 (2.2)	0.982	(0.321, 3.008)	0.9748	
	Race						0.9225
	White	7/325 (2.2)	6/313 (1.9)	1.124	(0.382, 3.306)	0.8324	
	Non-white	1/ 30 (3.3)	1/ 39 (2.6)	1.300	(0.085, 19.945)	0.8506	
	Geographic region						0.2312
	North America	1/ 61 (1.6)	1/ 63 (1.6)	1.033	(0.066, 16.145)	0.9817	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	3/ 34 (8.8)	0.111	(0.006, 2.081)	0.1416	
	Eastern Europe	3/178 (1.7)	1/162 (0.6)	2.730	(0.287, 25.986)	0.3823	
	Latin-America	3/ 39 (7.7)	1/ 52 (1.9)	4.000	(0.432, 37.005)	0.2220	
	Asia	1/ 20 (5.0)	1/ 26 (3.8)	1.300	(0.087, 19.534)	0.8495	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						0.5170
	<= 5 years	7/216 (3.2)	5/216 (2.3)	1.400	(0.451, 4.343)	0.5602	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	2/ 81 (2.5)	0.596	(0.055, 6.427)	0.6694	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						0.2340
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	3/102 (2.9)	0.382	(0.040, 3.607)	0.4009	
	> ULN	7/266 (2.6)	4/250 (1.6)	1.645	(0.487, 5.550)	0.4227	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.3775
	<= 1	7/261 (2.7)	5/267 (1.9)	1.432	(0.460, 4.455)	0.5350	
	> 1	1/ 94 (1.1)	2/ 85 (2.4)	0.452	(0.042, 4.897)	0.5137	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.2229
	Yes	8/279 (2.9)	6/269 (2.2)	1.286	(0.452, 3.656)	0.6376	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.11
Summary of Adverse Event of Special Interest - Neutropenia
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	12 (3.4)	11 (3.1)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.085	
	95% CI	0.472, 2.492	
	p-value	0.8483	
	Relative Risk	1.082	
	95% CI	0.484, 2.419	
	p-value	0.8483	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.024, 0.029	
	p-value	0.8483	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.11.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Neutropenia - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	12/304 (3.9)	10/297 (3.4)	1.172	(0.514, 2.672)	0.7052	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.0816
	Male	8/156 (5.1)	4/173 (2.3)	2.218	(0.681, 7.222)	0.1860	
	Female	4/199 (2.0)	7/179 (3.9)	0.514	(0.153, 1.727)	0.2817	
	BMI						0.1889
	< 25 kg/m2	5/ 75 (6.7)	2/ 77 (2.6)	2.567	(0.514, 12.824)	0.2508	
	>= 25 kg/m2	7/280 (2.5)	9/275 (3.3)	0.764	(0.289, 2.022)	0.5877	
	Race						0.1833
	White	9/325 (2.8)	10/313 (3.2)	0.867	(0.357, 2.105)	0.7521	
	Non-white	3/ 30 (10.0)	1/ 39 (2.6)	3.900	(0.427, 35.642)	0.2280	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	1/ 34 (2.9)	0.773	(0.050, 11.913)	0.8534	
	Eastern Europe	6/178 (3.4)	7/162 (4.3)	0.780	(0.268, 2.273)	0.6490	
	Latin-America	2/ 39 (5.1)	1/ 52 (1.9)	2.667	(0.251, 28.364)	0.4162	
	Asia	3/ 20 (15.0)	2/ 26 (7.7)	1.950	(0.359, 10.585)	0.4391	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						0.5332
	<= 5 years	7/216 (3.2)	9/216 (4.2)	0.778	(0.295, 2.051)	0.6114	
	> 5 - <= 10 years	3/ 68 (4.4)	0/ 81 (0.0)	8.319	(0.437, 158.279)	0.1587	
	> 10 years	2/ 71 (2.8)	2/ 55 (3.6)	0.775	(0.113, 5.327)	0.7952	
	Baseline hsCRP						0.0134
	<= ULN	6/ 89 (6.7)	1/102 (1.0)	6.876	(0.844, 56.032)	0.0716	
	> ULN	6/266 (2.3)	10/250 (4.0)	0.564	(0.208, 1.529)	0.2602	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.4735
	<= 1	8/261 (3.1)	9/267 (3.4)	0.909	(0.356, 2.321)	0.8424	
	> 1	4/ 94 (4.3)	2/ 85 (2.4)	1.809	(0.340, 9.625)	0.4873	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.5971
	Yes	9/279 (3.2)	9/269 (3.3)	0.964	(0.389, 2.392)	0.9372	
	No	3/ 76 (3.9)	2/ 83 (2.4)	1.638	(0.281, 9.540)	0.5830	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.12
Summary of Adverse Event of Special Interest - Lymphopenia
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.8)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	10.174	
	95% CI	1.295, 79.903	
	p-value	0.0274	
	Relative Risk	9.915	
	95% CI	1.276, 77.048	
	p-value	0.0283	
	Risk Difference	0.025	
	95% CI	0.007, 0.043	
	p-value	0.0061	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.12.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Lymphopenia - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	9/304 (3.0)	1/297 (0.3)	8.793	(1.121, 68.973)	0.0386	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	0/ 49 (0.0)	3.488	(0.146, 83.428)	0.4405	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.2887
	Male	4/156 (2.6)	0/173 (0.0)	9.975	(0.541, 183.791)	0.1218	
	Female	6/199 (3.0)	1/179 (0.6)	5.397	(0.656, 44.398)	0.1169	
	BMI						0.1976
	< 25 kg/m2	4/ 75 (5.3)	1/ 77 (1.3)	4.107	(0.470, 35.900)	0.2016	
	>= 25 kg/m2	6/280 (2.1)	0/275 (0.0)	12.769	(0.723, 225.571)	0.0821	
	Race						0.4590
	White	8/325 (2.5)	1/313 (0.3)	7.705	(0.969, 61.244)	0.0536	
	Non-white	2/ 30 (6.7)	0/ 39 (0.0)	6.452	(0.321, 129.574)	0.2232	
	Geographic region						0.9711
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	4/178 (2.2)	0/162 (0.0)	8.196	(0.445, 151.051)	0.1571	
	Latin-America	2/ 39 (5.1)	1/ 52 (1.9)	2.667	(0.251, 28.364)	0.4162	
	Asia	2/ 20 (10.0)	0/ 26 (0.0)	6.429	(0.326, 126.860)	0.2214	
	Other	1/ 13 (7.7)	0/ 15 (0.0)	3.429	(0.152, 77.583)	0.4388	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	8/216 (3.7)	1/216 (0.5)	8.000	(1.009, 63.417)	0.0490	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						0.6243
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	0/102 (0.0)	3.433	(0.142, 83.231)	0.4482	
	> ULN	9/266 (3.4)	1/250 (0.4)	8.459	(1.079, 66.284)	0.0421	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.4344
	<= 1	7/261 (2.7)	1/267 (0.4)	7.161	(0.887, 57.799)	0.0647	
	> 1	3/ 94 (3.2)	0/ 85 (0.0)	6.337	(0.332, 120.925)	0.2197	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.6356
	Yes	9/279 (3.2)	1/269 (0.4)	8.677	(1.107, 68.027)	0.0397	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.13
Summary of Adverse Event of Special Interest - Herpes Zoster
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	9 (2.5)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	4.552	
	95% CI	0.976, 21.220	
	p-value	0.0536	
	Relative Risk	4.462	
	95% CI	0.971, 20.505	
	p-value	0.0546	
	Risk Difference	0.020	
	95% CI	0.002, 0.038	
	p-value	0.0336	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.13.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Herpes Zoster - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	7/304 (2.3)	2/297 (0.7)	3.419	(0.716, 16.326)	0.1232	
	>= 65 - < 75 years	2/ 42 (4.8)	0/ 49 (0.0)	5.814	(0.287, 117.818)	0.2515	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.1179
	Male	4/156 (2.6)	2/173 (1.2)	2.218	(0.412, 11.943)	0.3537	
	Female	5/199 (2.5)	0/179 (0.0)	9.900	(0.551, 177.786)	0.1198	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	9/280 (3.2)	2/275 (0.7)	4.420	(0.964, 20.271)	0.0558	
	Race						0.3075
	White	8/325 (2.5)	1/313 (0.3)	7.705	(0.969, 61.244)	0.0536	
	Non-white	1/ 30 (3.3)	1/ 39 (2.6)	1.300	(0.085, 19.945)	0.8506	
	Geographic region						0.0358
	North America	4/ 61 (6.6)	0/ 63 (0.0)	9.290	(0.511, 168.977)	0.1321	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	3/178 (1.7)	0/162 (0.0)	6.374	(0.332, 122.469)	0.2193	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	1/ 52 (1.9)	0.442	(0.018, 10.559)	0.6138	
	Asia	0/ 20 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.429	(0.018, 9.995)	0.5980	
	Other	1/ 13 (7.7)	0/ 15 (0.0)	3.429	(0.152, 77.583)	0.4388	
	Duration of PsA diagnosis						0.1654
	<= 5 years	6/216 (2.8)	0/216 (0.0)	13.000	(0.737, 229.345)	0.0799	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	1/ 81 (1.2)	0.396	(0.016, 9.569)	0.5687	
	> 10 years	3/ 71 (4.2)	1/ 55 (1.8)	2.324	(0.248, 21.734)	0.4597	
	Baseline hsCRP						0.1231
	<= ULN	4/ 89 (4.5)	0/102 (0.0)	10.300	(0.562, 188.702)	0.1160	
	> ULN	5/266 (1.9)	2/250 (0.8)	2.350	(0.460, 12.001)	0.3045	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.8239
	<= 1	5/261 (1.9)	1/267 (0.4)	5.115	(0.602, 43.485)	0.1350	
	> 1	4/ 94 (4.3)	1/ 85 (1.2)	3.617	(0.412, 31.729)	0.2459	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.4922
	Yes	8/279 (2.9)	2/269 (0.7)	3.857	(0.826, 17.997)	0.0859	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.14
Summary of Adverse Event of Special Interest - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	42 (11.8)	25 (7.1)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.755	
	95% CI	1.045, 2.949	
	p-value	0.0336	
	Relative Risk	1.666	
	95% CI	1.038, 2.672	
	p-value	0.0343	
	Risk Difference	0.047	
	95% CI	0.004, 0.090	
	p-value	0.0311	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.14.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.7609
	< 65 years	38/304 (12.5)	23/297 (7.7)	1.614	(0.986, 2.641)	0.0567	
	>= 65 - < 75 years	4/ 42 (9.5)	2/ 49 (4.1)	2.333	(0.450, 12.108)	0.3132	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.0534
	Male	15/156 (9.6)	16/173 (9.2)	1.040	(0.532, 2.032)	0.9095	
	Female	27/199 (13.6)	9/179 (5.0)	2.698	(1.305, 5.582)	0.0074	
	BMI						0.2717
	< 25 kg/m2	3/ 75 (4.0)	4/ 77 (5.2)	0.770	(0.178, 3.325)	0.7262	
	>= 25 kg/m2	39/280 (13.9)	21/275 (7.6)	1.824	(1.102, 3.018)	0.0194	
	Race						0.4363
	White	40/325 (12.3)	22/313 (7.0)	1.751	(1.066, 2.877)	0.0270	
	Non-white	2/ 30 (6.7)	3/ 39 (7.7)	0.867	(0.154, 4.863)	0.8708	
	Geographic region						0.0647
	North America	6/ 61 (9.8)	1/ 63 (1.6)	6.197	(0.768, 49.976)	0.0868	
	Western Europe and Oceania	3/ 44 (6.8)	1/ 34 (2.9)	2.318	(0.252, 21.312)	0.4576	
	Eastern Europe	21/178 (11.8)	12/162 (7.4)	1.593	(0.810, 3.133)	0.1776	
	Latin-America	10/ 39 (25.6)	5/ 52 (9.6)	2.667	(0.991, 7.176)	0.0522	
	Asia	2/ 20 (10.0)	3/ 26 (11.5)	0.867	(0.160, 4.704)	0.8683	
	Other	0/ 13 (0.0)	3/ 15 (20.0)	0.163	(0.009, 2.894)	0.2166	
	Duration of PsA diagnosis						0.2719
	<= 5 years	23/216 (10.6)	19/216 (8.8)	1.211	(0.679, 2.157)	0.5168	
	> 5 - <= 10 years	11/ 68 (16.2)	2/ 81 (2.5)	6.551	(1.504, 28.544)	0.0123	
	> 10 years	8/ 71 (11.3)	4/ 55 (7.3)	1.549	(0.492, 4.880)	0.4546	
	Baseline hsCRP						0.6128
	<= ULN	11/ 89 (12.4)	9/102 (8.8)	1.401	(0.608, 3.225)	0.4283	
	> ULN	31/266 (11.7)	16/250 (6.4)	1.821	(1.021, 3.246)	0.0421	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.9518
	<= 1	33/261 (12.6)	20/267 (7.5)	1.688	(0.995, 2.864)	0.0522	
	> 1	9/ 94 (9.6)	5/ 85 (5.9)	1.628	(0.568, 4.666)	0.3646	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.7731
	Yes	30/279 (10.8)	18/269 (6.7)	1.607	(0.918, 2.813)	0.0968	
	No	12/ 76 (15.8)	7/ 83 (8.4)	1.872	(0.778, 4.508)	0.1619	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.15
Summary of Adverse Event of Special Interest - Renal Dysfunction
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.15.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Renal Dysfunction - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.16
Summary of Adverse Event of Special Interest - Active Tuberculosis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.16.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Active Tuberculosis - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.17
Summary of Adverse Event of Special Interest - Adjudicated cardiovascular events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	4 (1.1)	6 (1.7)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.657	
	95% CI	0.184, 2.349	
	p-value	0.5183	
	Relative Risk	0.661	
	95% CI	0.188, 2.322	
	p-value	0.5185	
	Risk Difference	-0.006	
	95% CI	-0.023, 0.012	
	p-value	0.5156	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.17.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Adjudicated cardiovascular events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.7160
	< 65 years	3/304 (1.0)	4/297 (1.3)	0.733	(0.165, 3.246)	0.6822	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	2/ 49 (4.1)	0.233	(0.011, 4.713)	0.3420	
	>= 75 years	1/ 9 (11.1)	0/ 6 (0.0)	2.100	(0.099, 44.404)	0.6337	
	Sex						0.2585
	Male	4/156 (2.6)	5/173 (2.9)	0.887	(0.243, 3.245)	0.8564	
	Female	0/199 (0.0)	1/179 (0.6)	0.300	(0.012, 7.318)	0.4601	
	BMI						0.1277
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	2/ 77 (2.6)	0.205	(0.010, 4.206)	0.3041	
	>= 25 kg/m2	4/280 (1.4)	4/275 (1.5)	0.982	(0.248, 3.888)	0.9795	
	Race						0.3478
	White	4/325 (1.2)	5/313 (1.6)	0.770	(0.209, 2.843)	0.6955	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.1469
	North America	1/ 61 (1.6)	1/ 63 (1.6)	1.033	(0.066, 16.145)	0.9817	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	2/178 (1.1)	2/162 (1.2)	0.910	(0.130, 6.387)	0.9245	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	2/ 52 (3.8)	0.265	(0.013, 5.368)	0.3869	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	1/ 15 (6.7)	0.381	(0.017, 8.620)	0.5442	
	Duration of PsA diagnosis						0.2154
	<= 5 years	1/216 (0.5)	4/216 (1.9)	0.250	(0.028, 2.219)	0.2133	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	1/ 81 (1.2)	1.191	(0.076, 18.689)	0.9009	
	> 10 years	2/ 71 (2.8)	1/ 55 (1.8)	1.549	(0.144, 16.648)	0.7178	
	Baseline hsCRP						0.8845
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	2/102 (2.0)	0.573	(0.053, 6.214)	0.6471	
	> ULN	3/266 (1.1)	4/250 (1.6)	0.705	(0.159, 3.118)	0.6448	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.1717
	<= 1	3/261 (1.1)	6/267 (2.2)	0.511	(0.129, 2.024)	0.3394	
	> 1	1/ 94 (1.1)	0/ 85 (0.0)	2.716	(0.112, 65.783)	0.5390	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.8434
	Yes	3/279 (1.1)	4/269 (1.5)	0.723	(0.163, 3.201)	0.6693	
	No	1/ 76 (1.3)	2/ 83 (2.4)	0.546	(0.051, 5.901)	0.6183	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.18
Summary of Adverse Event of Special Interest - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	3 (0.8)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.491	
	95% CI	0.248, 8.981	
	p-value	0.6625	
	Relative Risk	1.487	
	95% CI	0.250, 8.847	
	p-value	0.6626	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.010, 0.015	
	p-value	0.6601	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.18.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.8568
	< 65 years	2/304 (0.7)	1/297 (0.3)	1.954	(0.178, 21.434)	0.5836	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	1/ 9 (11.1)	0/ 6 (0.0)	2.100	(0.099, 44.404)	0.6337	
	Sex						1.0000
	Male	3/156 (1.9)	2/173 (1.2)	1.663	(0.282, 9.825)	0.5744	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	3/280 (1.1)	2/275 (0.7)	1.473	(0.248, 8.749)	0.6699	
	Race						0.1672
	White	3/325 (0.9)	1/313 (0.3)	2.889	(0.302, 27.628)	0.3570	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.0892
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	2/ 52 (3.8)	0.265	(0.013, 5.368)	0.3869	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						0.3354
	<= 5 years	1/216 (0.5)	1/216 (0.5)	1.000	(0.063, 15.885)	1.0000	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	1/ 81 (1.2)	0.396	(0.016, 9.569)	0.5687	
	> 10 years	2/ 71 (2.8)	0/ 55 (0.0)	3.889	(0.191, 79.387)	0.3775	
	Baseline hsCRP						0.7898
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	1/102 (1.0)	1.146	(0.073, 18.057)	0.9228	
	> ULN	2/266 (0.8)	1/250 (0.4)	1.880	(0.172, 20.601)	0.6054	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.2957
	<= 1	2/261 (0.8)	2/267 (0.7)	1.023	(0.145, 7.208)	0.9818	
	> 1	1/ 94 (1.1)	0/ 85 (0.0)	2.716	(0.112, 65.783)	0.5390	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.2554
	Yes	2/279 (0.7)	2/269 (0.7)	0.964	(0.137, 6.796)	0.9708	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.19
Summary of Adverse Event of Special Interest - Cardiovascular Death
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.19.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Cardiovascular Death - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.20
Summary of Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Myocardial Infarction
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.992	
	95% CI	0.062, 15.914	
	p-value	0.9952	
	Relative Risk	0.992	
	95% CI	0.062, 15.790	
	p-value	0.9952	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.008, 0.008	
	p-value	0.9952	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.20.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Myocardial Infarction - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	1/297 (0.3)	0.977	(0.061, 15.547)	0.9868	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						1.0000
	Male	1/156 (0.6)	1/173 (0.6)	1.109	(0.070, 17.580)	0.9415	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						1.0000
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.6486
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	1/ 52 (1.9)	0.442	(0.018, 10.559)	0.6138	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	1/ 81 (1.2)	0.396	(0.016, 9.569)	0.5687	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						0.0841
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	0/102 (0.0)	3.433	(0.142, 83.231)	0.4482	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						1.0000
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.0882
	Yes	0/279 (0.0)	1/269 (0.4)	0.321	(0.013, 7.856)	0.4864	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.21
Summary of Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Stroke
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	2 (0.6)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.989	
	95% CI	0.180, 22.031	
	p-value	0.5753	
	Relative Risk	1.983	
	95% CI	0.181, 21.771	
	p-value	0.5754	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.007, 0.012	
	p-value	0.5672	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.21.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Stroke - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.9196
	< 65 years	1/304 (0.3)	0/297 (0.0)	2.931	(0.120, 71.666)	0.5097	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	1/ 9 (11.1)	0/ 6 (0.0)	2.100	(0.099, 44.404)	0.6337	
	Sex						1.0000
	Male	2/156 (1.3)	1/173 (0.6)	2.218	(0.203, 24.222)	0.5137	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	2/280 (0.7)	1/275 (0.4)	1.964	(0.179, 21.538)	0.5806	
	Race						1.0000
	White	2/325 (0.6)	1/313 (0.3)	1.926	(0.176, 21.136)	0.5917	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						0.0845
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	1/ 52 (1.9)	0.442	(0.018, 10.559)	0.6138	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	1/216 (0.5)	1.000	(0.063, 15.885)	1.0000	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	1/102 (1.0)	0.381	(0.016, 9.248)	0.5535	
	> ULN	2/266 (0.8)	0/250 (0.0)	4.700	(0.227, 97.428)	0.3170	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.3248
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	1/ 94 (1.1)	0/ 85 (0.0)	2.716	(0.112, 65.783)	0.5390	
	Current use of non-biologic DMARDs						1.0000
	Yes	2/279 (0.7)	1/269 (0.4)	1.928	(0.176, 21.142)	0.5910	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.22
Summary of Adverse Event of Special Interest - Other Adjudicated Cardiovascular Events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.22.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Other Adjudicated Cardiovascular Events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	1/173 (0.6)	0.369	(0.015, 9.003)	0.5411	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	1/275 (0.4)	0.327	(0.013, 8.002)	0.4935	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	1/ 63 (1.6)	0.344	(0.014, 8.287)	0.5110	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	1/269 (0.4)	0.321	(0.013, 7.856)	0.4864	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.23
Summary of Adverse Event of Special Interest - Undetermined/Unknown Cause of Deaths
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.23.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Undetermined/Unknown Cause of Deaths - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.24
Summary of Adverse Event of Special Interest - Adjudicated Thrombotic Events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.992	
	95% CI	0.062, 15.914	
	p-value	0.9952	
	Relative Risk	0.992	
	95% CI	0.062, 15.790	
	p-value	0.9952	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.008, 0.008	
	p-value	0.9952	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.24.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Adjudicated Thrombotic Events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	1/297 (0.3)	0.977	(0.061, 15.547)	0.9868	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						1.0000
	Male	1/156 (0.6)	1/173 (0.6)	1.109	(0.070, 17.580)	0.9415	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						1.0000
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						1.0000
	White	1/325 (0.3)	1/313 (0.3)	0.963	(0.061, 15.330)	0.9787	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						0.9491
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	1/162 (0.6)	0.910	(0.057, 14.432)	0.9467	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	1/250 (0.4)	0.940	(0.059, 14.945)	0.9649	
	Number of prior non-biologic DMARDs						1.0000
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.1031
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.25
Summary of Adverse Event of Special Interest - Venous thromboembolic events (VTE)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.992	
	95% CI	0.062, 15.914	
	p-value	0.9952	
	Relative Risk	0.992	
	95% CI	0.062, 15.790	
	p-value	0.9952	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.008, 0.008	
	p-value	0.9952	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.25.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Venous thromboembolic events (VTE) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	1/297 (0.3)	0.977	(0.061, 15.547)	0.9868	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						1.0000
	Male	1/156 (0.6)	1/173 (0.6)	1.109	(0.070, 17.580)	0.9415	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						1.0000
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						1.0000
	White	1/325 (0.3)	1/313 (0.3)	0.963	(0.061, 15.330)	0.9787	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						0.9491
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	1/162 (0.6)	0.910	(0.057, 14.432)	0.9467	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	1/250 (0.4)	0.940	(0.059, 14.945)	0.9649	
	Number of prior non-biologic DMARDs						1.0000
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.1031
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.26
Summary of Adverse Event of Special Interest - Deep Vein Thrombosis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.992	
	95% CI	0.062, 15.914	
	p-value	0.9952	
	Relative Risk	0.992	
	95% CI	0.062, 15.790	
	p-value	0.9952	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.008, 0.008	
	p-value	0.9952	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.26.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Deep Vein Thrombosis - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	1/297 (0.3)	0.977	(0.061, 15.547)	0.9868	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						1.0000
	Male	1/156 (0.6)	1/173 (0.6)	1.109	(0.070, 17.580)	0.9415	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						1.0000
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						1.0000
	White	1/325 (0.3)	1/313 (0.3)	0.963	(0.061, 15.330)	0.9787	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						0.9491
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	1/162 (0.6)	0.910	(0.057, 14.432)	0.9467	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	1/250 (0.4)	0.940	(0.059, 14.945)	0.9649	
	Number of prior non-biologic DMARDs						1.0000
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.1031
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.27
Summary of Adverse Event of Special Interest - Pulmonary Embolism
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.27.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Pulmonary Embolism - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.28
Summary of Adverse Event of Special Interest - Other Venous Thrombosis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.28.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Other Venous Thrombosis - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	1/179 (0.6)	0.300	(0.012, 7.318)	0.4601	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	1/ 15 (6.7)	0.381	(0.017, 8.620)	0.5442	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	1/ 55 (1.8)	0.259	(0.011, 6.244)	0.4056	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	1/102 (1.0)	0.381	(0.016, 9.248)	0.5535	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.29
Summary of Adverse Event of Special Interest - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.11.29.1
Summary of Adverse Event of Special Interest - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	1/173 (0.6)	0.369	(0.015, 9.003)	0.5411	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	1/269 (0.4)	0.321	(0.013, 7.856)	0.4864	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Infection
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	8 (2.3)	3 (0.9)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.682	
	95% CI	0.706, 10.194	
	p-value	0.1476	
	Relative Risk	2.644	
	95% CI	0.707, 9.885	
	p-value	0.1484	
	Risk Difference	0.014	
	95% CI	-0.004, 0.032	
	p-value	0.1309	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.1.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Infection - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.8031
	< 65 years	6/304 (2.0)	2/297 (0.7)	2.931	(0.596, 14.406)	0.1856	
	>= 65 - < 75 years	2/ 42 (4.8)	1/ 49 (2.0)	2.333	(0.219, 24.831)	0.4825	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.0876
	Male	4/156 (2.6)	3/173 (1.7)	1.479	(0.336, 6.504)	0.6048	
	Female	4/199 (2.0)	0/179 (0.0)	8.100	(0.439, 149.405)	0.1595	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	8/280 (2.9)	3/275 (1.1)	2.619	(0.702, 9.769)	0.1517	
	Race						0.1144
	White	8/325 (2.5)	2/313 (0.6)	3.852	(0.824, 18.000)	0.0864	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.8515
	North America	3/ 61 (4.9)	0/ 63 (0.0)	7.226	(0.381, 137.029)	0.1877	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	1/ 34 (2.9)	0.259	(0.011, 6.172)	0.4039	
	Eastern Europe	3/178 (1.7)	1/162 (0.6)	2.730	(0.287, 25.986)	0.3823	
	Latin-America	1/ 39 (2.6)	1/ 52 (1.9)	1.333	(0.086, 20.660)	0.8370	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	1/ 13 (7.7)	0/ 15 (0.0)	3.429	(0.152, 77.583)	0.4388	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	8/216 (3.7)	2/216 (0.9)	4.000	(0.859, 18.620)	0.0773	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	1/ 81 (1.2)	0.396	(0.016, 9.569)	0.5687	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						0.7861
	<= ULN	3/ 89 (3.4)	1/102 (1.0)	3.438	(0.364, 32.466)	0.2810	
	> ULN	5/266 (1.9)	2/250 (0.8)	2.350	(0.460, 12.001)	0.3045	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.0792
	<= 1	8/261 (3.1)	2/267 (0.7)	4.092	(0.877, 19.089)	0.0729	
	> 1	0/ 94 (0.0)	1/ 85 (1.2)	0.302	(0.012, 7.309)	0.4613	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.3873
	Yes	7/279 (2.5)	3/269 (1.1)	2.250	(0.588, 8.610)	0.2364	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.2
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.2.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)		p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age							NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Sex							NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	BMI							NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Race							NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Geographic region							NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis							NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Baseline hsCRP							NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs							NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs							NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.3
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Possible Malignancy
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.494	
	95% CI	0.045, 5.477	
	p-value	0.5659	
	Relative Risk	0.496	
	95% CI	0.045, 5.443	
	p-value	0.5660	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.012, 0.007	
	p-value	0.5584	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.3.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Possible Malignancy - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.6603
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	1/ 49 (2.0)	1.167	(0.075, 18.086)	0.9122	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.0425
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	2/179 (1.1)	0.180	(0.009, 3.724)	0.2673	
	BMI						0.3123
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						0.3523
	White	1/325 (0.3)	1/313 (0.3)	0.963	(0.061, 15.330)	0.9787	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.2206
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.429	(0.018, 9.995)	0.5980	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	2/216 (0.9)	0.500	(0.046, 5.473)	0.5702	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						0.0588
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	2/102 (2.0)	0.229	(0.011, 4.705)	0.3391	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.2868
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	1/ 85 (1.2)	0.302	(0.012, 7.309)	0.4613	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.0454
	Yes	0/279 (0.0)	2/269 (0.7)	0.193	(0.009, 3.999)	0.2873	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.4
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Malignancy
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.494	
	95% CI	0.045, 5.477	
	p-value	0.5659	
	Relative Risk	0.496	
	95% CI	0.045, 5.443	
	p-value	0.5660	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.012, 0.007	
	p-value	0.5584	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.4.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Malignancy - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.6603
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	1/ 49 (2.0)	1.167	(0.075, 18.086)	0.9122	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.0425
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	2/179 (1.1)	0.180	(0.009, 3.724)	0.2673	
	BMI						0.3123
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						0.3523
	White	1/325 (0.3)	1/313 (0.3)	0.963	(0.061, 15.330)	0.9787	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.2206
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.429	(0.018, 9.995)	0.5980	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	2/216 (0.9)	0.500	(0.046, 5.473)	0.5702	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						0.0588
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	2/102 (2.0)	0.229	(0.011, 4.705)	0.3391	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.2868
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	1/ 85 (1.2)	0.302	(0.012, 7.309)	0.4613	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.0454
	Yes	0/279 (0.0)	2/269 (0.7)	0.193	(0.009, 3.999)	0.2873	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.5
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.5.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)		p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age							NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Sex							NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	BMI							NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Race							NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Geographic region							NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis							NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Baseline hsCRP							NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs							NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs							NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.6
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Malignancy excluding NMSC
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.494	
	95% CI	0.045, 5.477	
	p-value	0.5659	
	Relative Risk	0.496	
	95% CI	0.045, 5.443	
	p-value	0.5660	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.012, 0.007	
	p-value	0.5584	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.6.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Malignancy excluding NMSC - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.6603
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	1/ 49 (2.0)	1.167	(0.075, 18.086)	0.9122	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.0425
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	2/179 (1.1)	0.180	(0.009, 3.724)	0.2673	
	BMI						0.3123
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						0.3523
	White	1/325 (0.3)	1/313 (0.3)	0.963	(0.061, 15.330)	0.9787	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.2206
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.429	(0.018, 9.995)	0.5980	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	2/216 (0.9)	0.500	(0.046, 5.473)	0.5702	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						0.0588
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	2/102 (2.0)	0.229	(0.011, 4.705)	0.3391	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.2868
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	1/ 85 (1.2)	0.302	(0.012, 7.309)	0.4613	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.0454
	Yes	0/279 (0.0)	2/269 (0.7)	0.193	(0.009, 3.999)	0.2873	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.7
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Lymphoma
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.7.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Lymphoma - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.8
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Hepatic Disorder
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.8.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Hepatic Disorder - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	1/173 (0.6)	0.369	(0.015, 9.003)	0.5411	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	1/275 (0.4)	0.327	(0.013, 8.002)	0.4935	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	1/ 63 (1.6)	0.344	(0.014, 8.287)	0.5110	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	1/269 (0.4)	0.321	(0.013, 7.856)	0.4864	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.9
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Gastrointestinal Perforations
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.983	
	95% CI	0.121, 73.476	
	p-value	0.5038	
	Relative Risk	2.975	
	95% CI	0.122, 72.775	
	p-value	0.5040	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.003, 0.008	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.9.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Gastrointestinal Perforations - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	0/ 49 (0.0)	3.488	(0.146, 83.428)	0.4405	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	1/199 (0.5)	0/179 (0.0)	2.700	(0.111, 65.859)	0.5422	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	0/275 (0.0)	2.947	(0.121, 72.021)	0.5075	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						1.0000
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	1/261 (0.4)	0/267 (0.0)	3.069	(0.126, 74.988)	0.4917	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.10
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Anemia
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.10.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Anemia - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	1/179 (0.6)	0.300	(0.012, 7.318)	0.4601	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	1/275 (0.4)	0.327	(0.013, 8.002)	0.4935	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	1/ 34 (2.9)	0.259	(0.011, 6.172)	0.4039	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.11
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Neutropenia
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.11.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Neutropenia - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.12
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Lymphopenia
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.12.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Lymphopenia - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.13
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Herpes Zoster
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.983	
	95% CI	0.121, 73.476	
	p-value	0.5038	
	Relative Risk	2.975	
	95% CI	0.122, 72.775	
	p-value	0.5040	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.003, 0.008	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.13.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Herpes Zoster - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	0/297 (0.0)	2.931	(0.120, 71.666)	0.5097	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	0/275 (0.0)	2.947	(0.121, 72.021)	0.5075	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	0/216 (0.0)	3.000	(0.123, 73.236)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	0/102 (0.0)	3.433	(0.142, 83.231)	0.4482	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	1/261 (0.4)	0/267 (0.0)	3.069	(0.126, 74.988)	0.4917	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.14
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.14.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.15
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Renal Dysfunction
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.15.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Renal Dysfunction - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.16
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Active Tuberculosis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.16.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Active Tuberculosis - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.17
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Adjudicated cardiovascular events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	3 (0.8)	5 (1.4)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.591	
	95% CI	0.140, 2.494	
	p-value	0.4745	
	Relative Risk	0.595	
	95% CI	0.143, 2.471	
	p-value	0.4747	
	Risk Difference	-0.006	
	95% CI	-0.021, 0.010	
	p-value	0.4699	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.17.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Adjudicated cardiovascular events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.6437
	< 65 years	2/304 (0.7)	3/297 (1.0)	0.651	(0.110, 3.870)	0.6372	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	2/ 49 (4.1)	0.233	(0.011, 4.713)	0.3420	
	>= 75 years	1/ 9 (11.1)	0/ 6 (0.0)	2.100	(0.099, 44.404)	0.6337	
	Sex						0.2744
	Male	3/156 (1.9)	4/173 (2.3)	0.832	(0.189, 3.658)	0.8074	
	Female	0/199 (0.0)	1/179 (0.6)	0.300	(0.012, 7.318)	0.4601	
	BMI						0.3183
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	3/280 (1.1)	4/275 (1.5)	0.737	(0.166, 3.261)	0.6871	
	Race						0.3640
	White	3/325 (0.9)	4/313 (1.3)	0.722	(0.163, 3.201)	0.6685	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.0901
	North America	1/ 61 (1.6)	1/ 63 (1.6)	1.033	(0.066, 16.145)	0.9817	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	1/162 (0.6)	0.910	(0.057, 14.432)	0.9467	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	2/ 52 (3.8)	0.265	(0.013, 5.368)	0.3869	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	1/ 15 (6.7)	0.381	(0.017, 8.620)	0.5442	
	Duration of PsA diagnosis						0.2975
	<= 5 years	1/216 (0.5)	3/216 (1.4)	0.333	(0.035, 3.179)	0.3397	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	1/ 81 (1.2)	0.396	(0.016, 9.569)	0.5687	
	> 10 years	2/ 71 (2.8)	1/ 55 (1.8)	1.549	(0.144, 16.648)	0.7178	
	Baseline hsCRP						0.9530
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	2/102 (2.0)	0.573	(0.053, 6.214)	0.6471	
	> ULN	2/266 (0.8)	3/250 (1.2)	0.627	(0.106, 3.719)	0.6069	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.1503
	<= 1	2/261 (0.8)	5/267 (1.9)	0.409	(0.080, 2.090)	0.2829	
	> 1	1/ 94 (1.1)	0/ 85 (0.0)	2.716	(0.112, 65.783)	0.5390	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.9141
	Yes	2/279 (0.7)	3/269 (1.1)	0.643	(0.108, 3.817)	0.6268	
	No	1/ 76 (1.3)	2/ 83 (2.4)	0.546	(0.051, 5.901)	0.6183	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.18
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	3 (0.8)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.491	
	95% CI	0.248, 8.981	
	p-value	0.6625	
	Relative Risk	1.487	
	95% CI	0.250, 8.847	
	p-value	0.6626	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.010, 0.015	
	p-value	0.6601	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.18.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.8568
	< 65 years	2/304 (0.7)	1/297 (0.3)	1.954	(0.178, 21.434)	0.5836	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	1/ 9 (11.1)	0/ 6 (0.0)	2.100	(0.099, 44.404)	0.6337	
	Sex						1.0000
	Male	3/156 (1.9)	2/173 (1.2)	1.663	(0.282, 9.825)	0.5744	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	3/280 (1.1)	2/275 (0.7)	1.473	(0.248, 8.749)	0.6699	
	Race						0.1672
	White	3/325 (0.9)	1/313 (0.3)	2.889	(0.302, 27.628)	0.3570	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.0892
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	2/ 52 (3.8)	0.265	(0.013, 5.368)	0.3869	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						0.3354
	<= 5 years	1/216 (0.5)	1/216 (0.5)	1.000	(0.063, 15.885)	1.0000	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	1/ 81 (1.2)	0.396	(0.016, 9.569)	0.5687	
	> 10 years	2/ 71 (2.8)	0/ 55 (0.0)	3.889	(0.191, 79.387)	0.3775	
	Baseline hsCRP						0.7898
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	1/102 (1.0)	1.146	(0.073, 18.057)	0.9228	
	> ULN	2/266 (0.8)	1/250 (0.4)	1.880	(0.172, 20.601)	0.6054	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.2957
	<= 1	2/261 (0.8)	2/267 (0.7)	1.023	(0.145, 7.208)	0.9818	
	> 1	1/ 94 (1.1)	0/ 85 (0.0)	2.716	(0.112, 65.783)	0.5390	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.2554
	Yes	2/279 (0.7)	2/269 (0.7)	0.964	(0.137, 6.796)	0.9708	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.19
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Cardiovascular Death
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.19.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Cardiovascular Death - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.20
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Myocardial Infarction
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.992	
	95% CI	0.062, 15.914	
	p-value	0.9952	
	Relative Risk	0.992	
	95% CI	0.062, 15.790	
	p-value	0.9952	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.008, 0.008	
	p-value	0.9952	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.20.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Myocardial Infarction - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	1/297 (0.3)	0.977	(0.061, 15.547)	0.9868	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						1.0000
	Male	1/156 (0.6)	1/173 (0.6)	1.109	(0.070, 17.580)	0.9415	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						1.0000
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.6486
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	1/ 52 (1.9)	0.442	(0.018, 10.559)	0.6138	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	1/ 81 (1.2)	0.396	(0.016, 9.569)	0.5687	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						0.0841
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	0/102 (0.0)	3.433	(0.142, 83.231)	0.4482	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						1.0000
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.0882
	Yes	0/279 (0.0)	1/269 (0.4)	0.321	(0.013, 7.856)	0.4864	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.21
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Stroke
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	2 (0.6)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.989	
	95% CI	0.180, 22.031	
	p-value	0.5753	
	Relative Risk	1.983	
	95% CI	0.181, 21.771	
	p-value	0.5754	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.007, 0.012	
	p-value	0.5672	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.21.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Non-fatal Stroke - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.9196
	< 65 years	1/304 (0.3)	0/297 (0.0)	2.931	(0.120, 71.666)	0.5097	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	1/ 9 (11.1)	0/ 6 (0.0)	2.100	(0.099, 44.404)	0.6337	
	Sex						1.0000
	Male	2/156 (1.3)	1/173 (0.6)	2.218	(0.203, 24.222)	0.5137	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	2/280 (0.7)	1/275 (0.4)	1.964	(0.179, 21.538)	0.5806	
	Race						1.0000
	White	2/325 (0.6)	1/313 (0.3)	1.926	(0.176, 21.136)	0.5917	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						0.0845
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	1/ 52 (1.9)	0.442	(0.018, 10.559)	0.6138	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	1/216 (0.5)	1.000	(0.063, 15.885)	1.0000	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	1/102 (1.0)	0.381	(0.016, 9.248)	0.5535	
	> ULN	2/266 (0.8)	0/250 (0.0)	4.700	(0.227, 97.428)	0.3170	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.3248
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	1/ 94 (1.1)	0/ 85 (0.0)	2.716	(0.112, 65.783)	0.5390	
	Current use of non-biologic DMARDs						1.0000
	Yes	2/279 (0.7)	1/269 (0.4)	1.928	(0.176, 21.142)	0.5910	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.22
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Other Adjudicated Cardiovascular Events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.22.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Other Adjudicated Cardiovascular Events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	1/173 (0.6)	0.369	(0.015, 9.003)	0.5411	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	1/275 (0.4)	0.327	(0.013, 8.002)	0.4935	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	1/ 63 (1.6)	0.344	(0.014, 8.287)	0.5110	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	1/269 (0.4)	0.321	(0.013, 7.856)	0.4864	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.23
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Undetermined/Unknown Cause of Deaths
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.23.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Undetermined/Unknown Cause of Deaths - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.24
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Adjudicated Thrombotic Events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.24.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Adjudicated Thrombotic Events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	1/173 (0.6)	0.369	(0.015, 9.003)	0.5411	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	1/275 (0.4)	0.327	(0.013, 8.002)	0.4935	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.25
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Venous thromboembolic events (VTE)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.25.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Venous thromboembolic events (VTE) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	1/173 (0.6)	0.369	(0.015, 9.003)	0.5411	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	1/275 (0.4)	0.327	(0.013, 8.002)	0.4935	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.26
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Deep Vein Thrombosis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.26.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Deep Vein Thrombosis - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	1/173 (0.6)	0.369	(0.015, 9.003)	0.5411	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	1/275 (0.4)	0.327	(0.013, 8.002)	0.4935	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.27
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Pulmonary Embolism
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.27.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Pulmonary Embolism - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.28
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Other Venous Thrombosis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.28.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Other Venous Thrombosis - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	1/179 (0.6)	0.300	(0.012, 7.318)	0.4601	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	1/ 15 (6.7)	0.381	(0.017, 8.620)	0.5442	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	1/ 55 (1.8)	0.259	(0.011, 6.244)	0.4056	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	1/102 (1.0)	0.381	(0.016, 9.248)	0.5535	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.29
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.12.29.1
Summary of Serious Adverse Event of Special Interest - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Infection
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	13 (3.7)	9 (2.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.449	
	95% CI	0.611, 3.434	
	p-value	0.3999	
	Relative Risk	1.432	
	95% CI	0.620, 3.308	
	p-value	0.4002	
	Risk Difference	0.011	
	95% CI	-0.015, 0.037	
	p-value	0.3969	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.1.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Infection - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.9734
	< 65 years	10/304 (3.3)	7/297 (2.4)	1.396	(0.538, 3.618)	0.4927	
	>= 65 - < 75 years	3/ 42 (7.1)	2/ 49 (4.1)	1.750	(0.307, 9.981)	0.5287	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.4929
	Male	7/156 (4.5)	4/173 (2.3)	1.941	(0.579, 6.503)	0.2825	
	Female	6/199 (3.0)	5/179 (2.8)	1.079	(0.335, 3.476)	0.8981	
	BMI						0.1777
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	13/280 (4.6)	8/275 (2.9)	1.596	(0.672, 3.790)	0.2894	
	Race						0.8882
	White	11/325 (3.4)	7/313 (2.2)	1.513	(0.594, 3.854)	0.3850	
	Non-white	2/ 30 (6.7)	2/ 39 (5.1)	1.300	(0.194, 8.703)	0.7868	
	Geographic region						0.2355
	North America	4/ 61 (6.6)	1/ 63 (1.6)	4.131	(0.475, 35.924)	0.1986	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	1/ 34 (2.9)	0.259	(0.011, 6.172)	0.4039	
	Eastern Europe	2/178 (1.1)	5/162 (3.1)	0.364	(0.072, 1.851)	0.2232	
	Latin-America	4/ 39 (10.3)	2/ 52 (3.8)	2.667	(0.514, 13.827)	0.2428	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	3/ 13 (23.1)	0/ 15 (0.0)	8.000	(0.451, 141.813)	0.1563	
	Duration of PsA diagnosis						0.3830
	<= 5 years	11/216 (5.1)	5/216 (2.3)	2.200	(0.777, 6.225)	0.1374	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	4/ 81 (4.9)	0.298	(0.034, 2.602)	0.2733	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						0.9296
	<= ULN	4/ 89 (4.5)	3/102 (2.9)	1.528	(0.351, 6.644)	0.5718	
	> ULN	9/266 (3.4)	6/250 (2.4)	1.410	(0.509, 3.904)	0.5087	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.0962
	<= 1	12/261 (4.6)	6/267 (2.2)	2.046	(0.779, 5.370)	0.1460	
	> 1	1/ 94 (1.1)	3/ 85 (3.5)	0.301	(0.032, 2.843)	0.2949	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.3793
	Yes	12/279 (4.3)	7/269 (2.6)	1.653	(0.661, 4.135)	0.2828	
	No	1/ 76 (1.3)	2/ 83 (2.4)	0.546	(0.051, 5.901)	0.6183	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.2
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.2.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.3
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Possible Malignancy
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.494	
	95% CI	0.045, 5.477	
	p-value	0.5659	
	Relative Risk	0.496	
	95% CI	0.045, 5.443	
	p-value	0.5660	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.012, 0.007	
	p-value	0.5584	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.3.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Possible Malignancy - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.6603
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	1/ 49 (2.0)	1.167	(0.075, 18.086)	0.9122	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.0425
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	2/179 (1.1)	0.180	(0.009, 3.724)	0.2673	
	BMI						0.3123
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						0.3523
	White	1/325 (0.3)	1/313 (0.3)	0.963	(0.061, 15.330)	0.9787	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.2206
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.429	(0.018, 9.995)	0.5980	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	2/216 (0.9)	0.500	(0.046, 5.473)	0.5702	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						0.0588
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	2/102 (2.0)	0.229	(0.011, 4.705)	0.3391	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.2868
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	1/ 85 (1.2)	0.302	(0.012, 7.309)	0.4613	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.0454
	Yes	0/279 (0.0)	2/269 (0.7)	0.193	(0.009, 3.999)	0.2873	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.4
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Malignancy
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.494	
	95% CI	0.045, 5.477	
	p-value	0.5659	
	Relative Risk	0.496	
	95% CI	0.045, 5.443	
	p-value	0.5660	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.012, 0.007	
	p-value	0.5584	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.4.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Malignancy - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.6603
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	1/ 49 (2.0)	1.167	(0.075, 18.086)	0.9122	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.0425
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	2/179 (1.1)	0.180	(0.009, 3.724)	0.2673	
	BMI						0.3123
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						0.3523
	White	1/325 (0.3)	1/313 (0.3)	0.963	(0.061, 15.330)	0.9787	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.2206
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.429	(0.018, 9.995)	0.5980	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	2/216 (0.9)	0.500	(0.046, 5.473)	0.5702	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						0.0588
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	2/102 (2.0)	0.229	(0.011, 4.705)	0.3391	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.2868
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	1/ 85 (1.2)	0.302	(0.012, 7.309)	0.4613	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.0454
	Yes	0/279 (0.0)	2/269 (0.7)	0.193	(0.009, 3.999)	0.2873	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.5
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.5.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)		p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age							NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Sex							NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	BMI							NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Race							NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Geographic region							NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis							NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Baseline hsCRP							NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs							NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs							NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.6
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Malignancy excluding NMSC
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.494	
	95% CI	0.045, 5.477	
	p-value	0.5659	
	Relative Risk	0.496	
	95% CI	0.045, 5.443	
	p-value	0.5660	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.012, 0.007	
	p-value	0.5584	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.6.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Malignancy excluding NMSC - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.6603
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	1/ 49 (2.0)	1.167	(0.075, 18.086)	0.9122	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.0425
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	2/179 (1.1)	0.180	(0.009, 3.724)	0.2673	
	BMI						0.3123
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						0.3523
	White	1/325 (0.3)	1/313 (0.3)	0.963	(0.061, 15.330)	0.9787	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.2206
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.429	(0.018, 9.995)	0.5980	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	2/216 (0.9)	0.500	(0.046, 5.473)	0.5702	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						0.0588
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	2/102 (2.0)	0.229	(0.011, 4.705)	0.3391	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.2868
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	1/ 85 (1.2)	0.302	(0.012, 7.309)	0.4613	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.0454
	Yes	0/279 (0.0)	2/269 (0.7)	0.193	(0.009, 3.999)	0.2873	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.7
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Lymphoma
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.7.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Lymphoma - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.8
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Hepatic Disorder
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	4 (1.1)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.994	
	95% CI	0.363, 10.959	
	p-value	0.4272	
	Relative Risk	1.983	
	95% CI	0.366, 10.758	
	p-value	0.4274	
	Risk Difference	0.006	
	95% CI	-0.008, 0.019	
	p-value	0.4173	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.8.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Hepatic Disorder - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	4/304 (1.3)	2/297 (0.7)	1.954	(0.361, 10.588)	0.4372	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.6227
	Male	1/156 (0.6)	1/173 (0.6)	1.109	(0.070, 17.580)	0.9415	
	Female	3/199 (1.5)	1/179 (0.6)	2.698	(0.283, 25.709)	0.3881	
	BMI						0.1409
	< 25 kg/m2	2/ 75 (2.7)	0/ 77 (0.0)	5.132	(0.250, 105.141)	0.2885	
	>= 25 kg/m2	2/280 (0.7)	2/275 (0.7)	0.982	(0.139, 6.923)	0.9856	
	Race						1.0000
	White	4/325 (1.2)	2/313 (0.6)	1.926	(0.355, 10.442)	0.4472	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						0.1339
	North America	0/ 61 (0.0)	1/ 63 (1.6)	0.344	(0.014, 8.287)	0.5110	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	2/178 (1.1)	1/162 (0.6)	1.820	(0.167, 19.885)	0.6234	
	Latin-America	2/ 39 (5.1)	0/ 52 (0.0)	6.625	(0.327, 134.201)	0.2180	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	3/216 (1.4)	2/216 (0.9)	1.500	(0.253, 8.888)	0.6551	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						0.3051
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	0/102 (0.0)	3.433	(0.142, 83.231)	0.4482	
	> ULN	3/266 (1.1)	2/250 (0.8)	1.410	(0.238, 8.367)	0.7055	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.3618
	<= 1	3/261 (1.1)	2/267 (0.7)	1.534	(0.259, 9.109)	0.6375	
	> 1	1/ 94 (1.1)	0/ 85 (0.0)	2.716	(0.112, 65.783)	0.5390	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.3177
	Yes	3/279 (1.1)	2/269 (0.7)	1.446	(0.244, 8.587)	0.6848	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.9
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Gastrointestinal Perforations
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.983	
	95% CI	0.121, 73.476	
	p-value	0.5038	
	Relative Risk	2.975	
	95% CI	0.122, 72.775	
	p-value	0.5040	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.003, 0.008	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.9.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Gastrointestinal Perforations - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	0/ 49 (0.0)	3.488	(0.146, 83.428)	0.4405	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	1/199 (0.5)	0/179 (0.0)	2.700	(0.111, 65.859)	0.5422	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	0/275 (0.0)	2.947	(0.121, 72.021)	0.5075	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						1.0000
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	1/261 (0.4)	0/267 (0.0)	3.069	(0.126, 74.988)	0.4917	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.10
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Anemia
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.10.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Anemia - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	1/179 (0.6)	0.300	(0.012, 7.318)	0.4601	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	1/275 (0.4)	0.327	(0.013, 8.002)	0.4935	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	1/ 34 (2.9)	0.259	(0.011, 6.172)	0.4039	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.11
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Neutropenia
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.197	
	95% CI	0.009, 4.122	
	p-value	0.2952	
	Relative Risk	0.198	
	95% CI	0.010, 4.116	
	p-value	0.2958	
	Risk Difference	-0.006	
	95% CI	-0.014, 0.002	
	p-value	0.1561	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.11.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Neutropenia - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						1.0000
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						1.0000
	Male	0/156 (0.0)	1/173 (0.6)	0.369	(0.015, 9.003)	0.5411	
	Female	0/199 (0.0)	1/179 (0.6)	0.300	(0.012, 7.318)	0.4601	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	2/275 (0.7)	0.196	(0.009, 4.073)	0.2928	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	2/313 (0.6)	0.193	(0.009, 3.997)	0.2871	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	2/162 (1.2)	0.182	(0.009, 3.765)	0.2705	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	2/216 (0.9)	0.200	(0.010, 4.142)	0.2979	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	2/250 (0.8)	0.188	(0.009, 3.897)	0.2799	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	2/267 (0.7)	0.205	(0.010, 4.241)	0.3049	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						1.0000
	Yes	0/279 (0.0)	1/269 (0.4)	0.321	(0.013, 7.856)	0.4864	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.12
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Lymphopenia
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	2 (0.6)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	4.986	
	95% CI	0.239, 104.225	
	p-value	0.3003	
	Relative Risk	4.958	
	95% CI	0.239, 102.901	
	p-value	0.3008	
	Risk Difference	0.006	
	95% CI	-0.002, 0.013	
	p-value	0.1561	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.12.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Lymphopenia - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	0/297 (0.0)	2.931	(0.120, 71.666)	0.5097	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	0/ 49 (0.0)	3.488	(0.146, 83.428)	0.4405	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	2/199 (1.0)	0/179 (0.0)	4.500	(0.217, 93.108)	0.3305	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	2/280 (0.7)	0/275 (0.0)	4.911	(0.237, 101.830)	0.3036	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	1/ 30 (3.3)	0/ 39 (0.0)	3.871	(0.163, 91.796)	0.4021	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	1/ 20 (5.0)	0/ 26 (0.0)	3.857	(0.165, 89.956)	0.4009	
	Other	1/ 13 (7.7)	0/ 15 (0.0)	3.429	(0.152, 77.583)	0.4388	
	Duration of PsA diagnosis						1.0000
	<= 5 years	1/216 (0.5)	0/216 (0.0)	3.000	(0.123, 73.236)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	2/266 (0.8)	0/250 (0.0)	4.700	(0.227, 97.428)	0.3170	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	1/261 (0.4)	0/267 (0.0)	3.069	(0.126, 74.988)	0.4917	
	> 1	1/ 94 (1.1)	0/ 85 (0.0)	2.716	(0.112, 65.783)	0.5390	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	2/279 (0.7)	0/269 (0.0)	4.821	(0.233, 99.966)	0.3092	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.13
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Herpes Zoster
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	2 (0.6)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	4.986	
	95% CI	0.239, 104.225	
	p-value	0.3003	
	Relative Risk	4.958	
	95% CI	0.239, 102.901	
	p-value	0.3008	
	Risk Difference	0.006	
	95% CI	-0.002, 0.013	
	p-value	0.1561	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.13.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Herpes Zoster - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	0/297 (0.0)	2.931	(0.120, 71.666)	0.5097	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	0/ 49 (0.0)	3.488	(0.146, 83.428)	0.4405	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						1.0000
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	1/199 (0.5)	0/179 (0.0)	2.700	(0.111, 65.859)	0.5422	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	2/280 (0.7)	0/275 (0.0)	4.911	(0.237, 101.830)	0.3036	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	1/ 30 (3.3)	0/ 39 (0.0)	3.871	(0.163, 91.796)	0.4021	
	Geographic region						1.0000
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	1/ 13 (7.7)	0/ 15 (0.0)	3.429	(0.152, 77.583)	0.4388	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	2/216 (0.9)	0/216 (0.0)	5.000	(0.241, 103.541)	0.2979	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						1.0000
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	0/102 (0.0)	3.433	(0.142, 83.231)	0.4482	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	2/261 (0.8)	0/267 (0.0)	5.115	(0.247, 106.024)	0.2914	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	2/279 (0.7)	0/269 (0.0)	4.821	(0.233, 99.966)	0.3092	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.14
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	3 (0.8)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.491	
	95% CI	0.248, 8.981	
	p-value	0.6625	
	Relative Risk	1.487	
	95% CI	0.250, 8.847	
	p-value	0.6626	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.010, 0.015	
	p-value	0.6601	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.14.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	3/304 (1.0)	2/297 (0.7)	1.465	(0.247, 8.708)	0.6742	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.1068
	Male	1/156 (0.6)	2/173 (1.2)	0.554	(0.051, 6.056)	0.6288	
	Female	2/199 (1.0)	0/179 (0.0)	4.500	(0.217, 93.108)	0.3305	
	BMI						0.1389
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	3/280 (1.1)	1/275 (0.4)	2.946	(0.308, 28.153)	0.3481	
	Race						0.1672
	White	3/325 (0.9)	1/313 (0.3)	2.889	(0.302, 27.628)	0.3570	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.2664
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	3/178 (1.7)	0/162 (0.0)	6.374	(0.332, 122.469)	0.2193	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	1/ 52 (1.9)	0.442	(0.018, 10.559)	0.6138	
	Asia	0/ 20 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.429	(0.018, 9.995)	0.5980	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						0.3156
	<= 5 years	2/216 (0.9)	1/216 (0.5)	2.000	(0.183, 21.893)	0.5702	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	1/ 55 (1.8)	0.259	(0.011, 6.244)	0.4056	
	Baseline hsCRP						0.7898
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	1/102 (1.0)	1.146	(0.073, 18.057)	0.9228	
	> ULN	2/266 (0.8)	1/250 (0.4)	1.880	(0.172, 20.601)	0.6054	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.1218
	<= 1	3/261 (1.1)	1/267 (0.4)	3.069	(0.321, 29.314)	0.3301	
	> 1	0/ 94 (0.0)	1/ 85 (1.2)	0.302	(0.012, 7.309)	0.4613	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.1477
	Yes	3/279 (1.1)	1/269 (0.4)	2.892	(0.303, 27.635)	0.3563	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.15
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Renal Dysfunction
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.15.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Renal Dysfunction - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.16
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Active Tuberculosis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.16.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Active Tuberculosis - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.17
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Adjudicated cardiovascular events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	3 (0.8)	3 (0.9)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.991	
	95% CI	0.199, 4.946	
	p-value	0.9917	
	Relative Risk	0.992	
	95% CI	0.201, 4.879	
	p-value	0.9917	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.014, 0.013	
	p-value	0.9917	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.17.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Adjudicated cardiovascular events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	3/304 (1.0)	2/297 (0.7)	1.465	(0.247, 8.708)	0.6742	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.1782
	Male	3/156 (1.9)	2/173 (1.2)	1.663	(0.282, 9.825)	0.5744	
	Female	0/199 (0.0)	1/179 (0.6)	0.300	(0.012, 7.318)	0.4601	
	BMI						0.2129
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	3/280 (1.1)	2/275 (0.7)	1.473	(0.248, 8.749)	0.6699	
	Race						0.2508
	White	3/325 (0.9)	2/313 (0.6)	1.445	(0.243, 8.587)	0.6859	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.3960
	North America	0/ 61 (0.0)	1/ 63 (1.6)	0.344	(0.014, 8.287)	0.5110	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	2/178 (1.1)	0/162 (0.0)	4.553	(0.220, 94.136)	0.3267	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	1/ 52 (1.9)	0.442	(0.018, 10.559)	0.6138	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	1/ 15 (6.7)	0.381	(0.017, 8.620)	0.5442	
	Duration of PsA diagnosis						0.3873
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	1/ 81 (1.2)	1.191	(0.076, 18.689)	0.9009	
	> 10 years	2/ 71 (2.8)	1/ 55 (1.8)	1.549	(0.144, 16.648)	0.7178	
	Baseline hsCRP						0.9084
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	1/102 (1.0)	1.146	(0.073, 18.057)	0.9228	
	> ULN	2/266 (0.8)	2/250 (0.8)	0.940	(0.133, 6.621)	0.9503	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.2247
	<= 1	2/261 (0.8)	3/267 (1.1)	0.682	(0.115, 4.048)	0.6736	
	> 1	1/ 94 (1.1)	0/ 85 (0.0)	2.716	(0.112, 65.783)	0.5390	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.9423
	Yes	2/279 (0.7)	2/269 (0.7)	0.964	(0.137, 6.796)	0.9708	
	No	1/ 76 (1.3)	1/ 83 (1.2)	1.092	(0.070, 17.157)	0.9500	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.18
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	2 (0.6)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.989	
	95% CI	0.180, 22.031	
	p-value	0.5753	
	Relative Risk	1.983	
	95% CI	0.181, 21.771	
	p-value	0.5754	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.007, 0.012	
	p-value	0.5672	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.18.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	2/304 (0.7)	1/297 (0.3)	1.954	(0.178, 21.434)	0.5836	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						1.0000
	Male	2/156 (1.3)	1/173 (0.6)	2.218	(0.203, 24.222)	0.5137	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	2/280 (0.7)	1/275 (0.4)	1.964	(0.179, 21.538)	0.5806	
	Race						NE
	White	2/325 (0.6)	0/313 (0.0)	4.816	(0.232, 99.917)	0.3096	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.3754
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	1/ 52 (1.9)	0.442	(0.018, 10.559)	0.6138	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	1/ 81 (1.2)	0.396	(0.016, 9.569)	0.5687	
	> 10 years	2/ 71 (2.8)	0/ 55 (0.0)	3.889	(0.191, 79.387)	0.3775	
	Baseline hsCRP						0.2756
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	0/102 (0.0)	3.433	(0.142, 83.231)	0.4482	
	> ULN	1/266 (0.4)	1/250 (0.4)	0.940	(0.059, 14.945)	0.9649	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.3248
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	1/ 94 (1.1)	0/ 85 (0.0)	2.716	(0.112, 65.783)	0.5390	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.2865
	Yes	1/279 (0.4)	1/269 (0.4)	0.964	(0.061, 15.337)	0.9794	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.19
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Cardiovascular Death
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.19.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Cardiovascular Death - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.20
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Non-fatal Myocardial Infarction
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.992	
	95% CI	0.062, 15.914	
	p-value	0.9952	
	Relative Risk	0.992	
	95% CI	0.062, 15.790	
	p-value	0.9952	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.008, 0.008	
	p-value	0.9952	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.20.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Non-fatal Myocardial Infarction - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	1/297 (0.3)	0.977	(0.061, 15.547)	0.9868	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						1.0000
	Male	1/156 (0.6)	1/173 (0.6)	1.109	(0.070, 17.580)	0.9415	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						1.0000
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.6486
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	1/ 52 (1.9)	0.442	(0.018, 10.559)	0.6138	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	1/ 81 (1.2)	0.396	(0.016, 9.569)	0.5687	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						0.0841
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	0/102 (0.0)	3.433	(0.142, 83.231)	0.4482	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						1.0000
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.0882
	Yes	0/279 (0.0)	1/269 (0.4)	0.321	(0.013, 7.856)	0.4864	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.21
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Non-fatal Stroke
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.983	
	95% CI	0.121, 73.476	
	p-value	0.5038	
	Relative Risk	2.975	
	95% CI	0.122, 72.775	
	p-value	0.5040	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.003, 0.008	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.21.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Non-fatal Stroke - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	0/297 (0.0)	2.931	(0.120, 71.666)	0.5097	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	0/275 (0.0)	2.947	(0.121, 72.021)	0.5075	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	1/ 94 (1.1)	0/ 85 (0.0)	2.716	(0.112, 65.783)	0.5390	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.22
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Other Adjudicated Cardiovascular Events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.22.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Other Adjudicated Cardiovascular Events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	1/173 (0.6)	0.369	(0.015, 9.003)	0.5411	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	1/275 (0.4)	0.327	(0.013, 8.002)	0.4935	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	1/ 63 (1.6)	0.344	(0.014, 8.287)	0.5110	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	1/269 (0.4)	0.321	(0.013, 7.856)	0.4864	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.23
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Undetermined/Unknown Cause of Deaths
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.23.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Undetermined/Unknown Cause of Deaths - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.24
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Adjudicated Thrombotic Events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.983	
	95% CI	0.121, 73.476	
	p-value	0.5038	
	Relative Risk	2.975	
	95% CI	0.122, 72.775	
	p-value	0.5040	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.003, 0.008	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.24.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Adjudicated Thrombotic Events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	0/297 (0.0)	2.931	(0.120, 71.666)	0.5097	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	0/275 (0.0)	2.947	(0.121, 72.021)	0.5075	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						1.0000
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	1/261 (0.4)	0/267 (0.0)	3.069	(0.126, 74.988)	0.4917	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.25
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Venous thromboembolic events (VTE)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.983	
	95% CI	0.121, 73.476	
	p-value	0.5038	
	Relative Risk	2.975	
	95% CI	0.122, 72.775	
	p-value	0.5040	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.003, 0.008	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.25.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Venous thromboembolic events (VTE) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	0/297 (0.0)	2.931	(0.120, 71.666)	0.5097	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	0/275 (0.0)	2.947	(0.121, 72.021)	0.5075	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						1.0000
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	1/261 (0.4)	0/267 (0.0)	3.069	(0.126, 74.988)	0.4917	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.26
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Deep Vein Thrombosis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.983	
	95% CI	0.121, 73.476	
	p-value	0.5038	
	Relative Risk	2.975	
	95% CI	0.122, 72.775	
	p-value	0.5040	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.003, 0.008	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.26.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Deep Vein Thrombosis - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	0/297 (0.0)	2.931	(0.120, 71.666)	0.5097	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	0/275 (0.0)	2.947	(0.121, 72.021)	0.5075	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						1.0000
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	1/261 (0.4)	0/267 (0.0)	3.069	(0.126, 74.988)	0.4917	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.27
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Pulmonary Embolism
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.27.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Pulmonary Embolism - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.28
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Other Venous Thrombosis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.28.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Other Venous Thrombosis - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	1/179 (0.6)	0.300	(0.012, 7.318)	0.4601	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	1/ 15 (6.7)	0.381	(0.017, 8.620)	0.5442	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	1/ 55 (1.8)	0.259	(0.011, 6.244)	0.4056	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	1/102 (1.0)	0.381	(0.016, 9.248)	0.5535	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.29
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.13.29.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade >=3 - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Infection
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	190 (53.5)	166 (47.2)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.290	
	95% CI	0.960, 1.734	
	p-value	0.0909	
	Relative Risk	1.135	
	95% CI	0.980, 1.315	
	p-value	0.0917	
	Risk Difference	0.064	
	95% CI	-0.010, 0.137	
	p-value	0.0901	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.1.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Infection - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.2070
	< 65 years	164/304 (53.9)	145/297 (48.8)	1.105	(0.945, 1.292)	0.2098	
	>= 65 - < 75 years	21/ 42 (50.0)	21/ 49 (42.9)	1.167	(0.749, 1.816)	0.4950	
	>= 75 years	5/ 9 (55.6)	0/ 6 (0.0)	7.700	(0.503, 117.967)	0.1427	
	Sex						0.6577
	Male	77/156 (49.4)	73/173 (42.2)	1.170	(0.924, 1.481)	0.1928	
	Female	113/199 (56.8)	93/179 (52.0)	1.093	(0.908, 1.316)	0.3486	
	BMI						0.0729
	< 25 kg/m2	35/ 75 (46.7)	41/ 77 (53.2)	0.876	(0.636, 1.207)	0.4190	
	>= 25 kg/m2	155/280 (55.4)	125/275 (45.5)	1.218	(1.031, 1.439)	0.0206	
	Race						0.3016
	White	167/325 (51.4)	144/313 (46.0)	1.117	(0.952, 1.311)	0.1755	
	Non-white	23/ 30 (76.7)	22/ 39 (56.4)	1.359	(0.968, 1.908)	0.0763	
	Geographic region						0.5955
	North America	33/ 61 (54.1)	30/ 63 (47.6)	1.136	(0.803, 1.608)	0.4714	
	Western Europe and Oceania	29/ 44 (65.9)	23/ 34 (67.6)	0.974	(0.711, 1.335)	0.8713	
	Eastern Europe	80/178 (44.9)	64/162 (39.5)	1.138	(0.886, 1.461)	0.3130	
	Latin-America	23/ 39 (59.0)	25/ 52 (48.1)	1.227	(0.835, 1.803)	0.2984	
	Asia	16/ 20 (80.0)	14/ 26 (53.8)	1.486	(0.978, 2.257)	0.0634	
	Other	9/ 13 (69.2)	10/ 15 (66.7)	1.038	(0.624, 1.728)	0.8845	
	Duration of PsA diagnosis						0.4563
	<= 5 years	117/216 (54.2)	101/216 (46.8)	1.158	(0.960, 1.398)	0.1250	
	> 5 - <= 10 years	43/ 68 (63.2)	40/ 81 (49.4)	1.281	(0.963, 1.703)	0.0895	
	> 10 years	30/ 71 (42.3)	25/ 55 (45.5)	0.930	(0.625, 1.383)	0.7186	
	Baseline hsCRP						0.2034
	<= ULN	51/ 89 (57.3)	44/102 (43.1)	1.328	(0.998, 1.768)	0.0517	
	> ULN	139/266 (52.3)	122/250 (48.8)	1.071	(0.902, 1.271)	0.4335	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.4032
	<= 1	133/261 (51.0)	116/267 (43.4)	1.173	(0.978, 1.406)	0.0848	
	> 1	57/ 94 (60.6)	50/ 85 (58.8)	1.031	(0.810, 1.312)	0.8050	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.9942
	Yes	142/279 (50.9)	120/269 (44.6)	1.141	(0.957, 1.361)	0.1423	
	No	48/ 76 (63.2)	46/ 83 (55.4)	1.140	(0.880, 1.475)	0.3214	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.2
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.983	
	95% CI	0.121, 73.476	
	p-value	0.5038	
	Relative Risk	2.975	
	95% CI	0.122, 72.775	
	p-value	0.5040	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.003, 0.008	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.2.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	0/297 (0.0)	2.931	(0.120, 71.666)	0.5097	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	0/275 (0.0)	2.947	(0.121, 72.021)	0.5075	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	1/178 (0.6)	0/162 (0.0)	2.732	(0.112, 66.589)	0.5374	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						1.0000
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	1/261 (0.4)	0/267 (0.0)	3.069	(0.126, 74.988)	0.4917	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.3
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Possible Malignancy
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	2 (0.6)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.989	
	95% CI	0.180, 22.031	
	p-value	0.5753	
	Relative Risk	1.983	
	95% CI	0.181, 21.771	
	p-value	0.5754	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.007, 0.012	
	p-value	0.5672	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.3.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Possible Malignancy - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	1/304 (0.3)	1/297 (0.3)	0.977	(0.061, 15.547)	0.9868	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	0/ 49 (0.0)	3.488	(0.146, 83.428)	0.4405	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.3387
	Male	1/156 (0.6)	1/173 (0.6)	1.109	(0.070, 17.580)	0.9415	
	Female	1/199 (0.5)	0/179 (0.0)	2.700	(0.111, 65.859)	0.5422	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	2/280 (0.7)	1/275 (0.4)	1.964	(0.179, 21.538)	0.5806	
	Race						1.0000
	White	2/325 (0.6)	1/313 (0.3)	1.926	(0.176, 21.136)	0.5917	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						0.6450
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	1/ 34 (2.9)	0.773	(0.050, 11.913)	0.8534	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						0.9300
	<= 5 years	1/216 (0.5)	0/216 (0.0)	3.000	(0.123, 73.236)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	1/ 81 (1.2)	0.396	(0.016, 9.569)	0.5687	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						1.0000
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	2/266 (0.8)	1/250 (0.4)	1.880	(0.172, 20.601)	0.6054	
	Number of prior non-biologic DMARDs						1.0000
	<= 1	2/261 (0.8)	1/267 (0.4)	2.046	(0.187, 22.427)	0.5579	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.0554
	Yes	2/279 (0.7)	0/269 (0.0)	4.821	(0.233, 99.966)	0.3092	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.4
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Malignancy
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.983	
	95% CI	0.121, 73.476	
	p-value	0.5038	
	Relative Risk	2.975	
	95% CI	0.122, 72.775	
	p-value	0.5040	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.003, 0.008	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.4.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Malignancy - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	0/ 49 (0.0)	3.488	(0.146, 83.428)	0.4405	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	0/275 (0.0)	2.947	(0.121, 72.021)	0.5075	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	1/261 (0.4)	0/267 (0.0)	3.069	(0.126, 74.988)	0.4917	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.5
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	2.983	
	95% CI	0.121, 73.476	
	p-value	0.5038	
	Relative Risk	2.975	
	95% CI	0.122, 72.775	
	p-value	0.5040	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.003, 0.008	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.5.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	0/ 49 (0.0)	3.488	(0.146, 83.428)	0.4405	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	1/156 (0.6)	0/173 (0.0)	3.325	(0.136, 81.024)	0.4609	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	0/275 (0.0)	2.947	(0.121, 72.021)	0.5075	
	Race						NE
	White	1/325 (0.3)	0/313 (0.0)	2.890	(0.118, 70.666)	0.5153	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	1/261 (0.4)	0/267 (0.0)	3.069	(0.126, 74.988)	0.4917	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	1/279 (0.4)	0/269 (0.0)	2.893	(0.118, 70.703)	0.5148	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.6
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Malignancy excluding NMSC
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.6.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Malignancy excluding NMSC - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.7
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Lymphoma
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.7.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Lymphoma - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.8
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Hepatic Disorder
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	48 (13.5)	63 (17.9)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.717	
	95% CI	0.477, 1.079	
	p-value	0.1107	
	Relative Risk	0.755	
	95% CI	0.535, 1.067	
	p-value	0.1115	
	Risk Difference	-0.044	
	95% CI	-0.097, 0.010	
	p-value	0.1093	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.8.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Hepatic Disorder - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)		p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age							0.7817
	< 65 years	43/304 (14.1)	57/297 (19.2)	0.737	(0.513,	1.059)	0.0987	
	>= 65 - < 75 years	5/ 42 (11.9)	6/ 49 (12.2)	0.972	(0.319,	2.959)	0.9604	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Sex							0.6922
	Male	18/156 (11.5)	29/173 (16.8)	0.688	(0.398,	1.189)	0.1807	
	Female	30/199 (15.1)	34/179 (19.0)	0.794	(0.507,	1.242)	0.3115	
	BMI							0.8238
	< 25 kg/m2	11/ 75 (14.7)	16/ 77 (20.8)	0.706	(0.351,	1.420)	0.3285	
	>= 25 kg/m2	37/280 (13.2)	47/275 (17.1)	0.773	(0.520,	1.150)	0.2044	
	Race							0.4225
	White	42/325 (12.9)	56/313 (17.9)	0.722	(0.500,	1.044)	0.0838	
	Non-white	6/ 30 (20.0)	7/ 39 (17.9)	1.114	(0.418,	2.972)	0.8288	
	Geographic region							0.2307
	North America	5/ 61 (8.2)	7/ 63 (11.1)	0.738	(0.247,	2.199)	0.5852	
	Western Europe and Oceania	3/ 44 (6.8)	6/ 34 (17.6)	0.386	(0.104,	1.434)	0.1553	
	Eastern Europe	22/178 (12.4)	33/162 (20.4)	0.607	(0.370,	0.996)	0.0482	
	Latin-America	11/ 39 (28.2)	8/ 52 (15.4)	1.833	(0.815,	4.124)	0.1427	
	Asia	6/ 20 (30.0)	7/ 26 (26.9)	1.114	(0.443,	2.800)	0.8180	
	Other	1/ 13 (7.7)	2/ 15 (13.3)	0.577	(0.059,	5.655)	0.6367	
	Duration of PsA diagnosis							0.4626
	<= 5 years	31/216 (14.4)	44/216 (20.4)	0.705	(0.463,	1.071)	0.1015	
	> 5 - <= 10 years	7/ 68 (10.3)	11/ 81 (13.6)	0.758	(0.311,	1.848)	0.5423	
	> 10 years	10/ 71 (14.1)	8/ 55 (14.5)	0.968	(0.410,	2.289)	0.9415	
	Baseline hsCRP							0.2567
	<= ULN	8/ 89 (9.0)	18/102 (17.6)	0.509	(0.233,	1.114)	0.0912	
	> ULN	40/266 (15.0)	45/250 (18.0)	0.835	(0.566,	1.233)	0.3654	
	Number of prior non-biologic DMARDs							0.4300
	<= 1	35/261 (13.4)	51/267 (19.1)	0.702	(0.473,	1.042)	0.0792	
	> 1	13/ 94 (13.8)	12/ 85 (14.1)	0.980	(0.473,	2.028)	0.9558	
	Current use of non-biologic DMARDs							0.4044
	Yes	41/279 (14.7)	49/269 (18.2)	0.807	(0.552,	1.179)	0.2674	
	No	7/ 76 (9.2)	14/ 83 (16.9)	0.546	(0.233,	1.280)	0.1641	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.9
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Gastrointestinal Perforations
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.9.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Gastrointestinal Perforations - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.10
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Anemia
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	8 (2.3)	7 (2.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.136	
	95% CI	0.408, 3.168	
	p-value	0.8071	
	Relative Risk	1.133	
	95% CI	0.415, 3.091	
	p-value	0.8071	
	Risk Difference	0.003	
	95% CI	-0.019, 0.024	
	p-value	0.8069	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.10.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Anemia - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	8/304 (2.6)	5/297 (1.7)	1.563	(0.517, 4.724)	0.4285	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	2/ 49 (4.1)	0.233	(0.011, 4.713)	0.3420	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.6286
	Male	4/156 (2.6)	3/173 (1.7)	1.479	(0.336, 6.504)	0.6048	
	Female	4/199 (2.0)	4/179 (2.2)	0.899	(0.228, 3.544)	0.8797	
	BMI						0.5741
	< 25 kg/m2	2/ 75 (2.7)	1/ 77 (1.3)	2.053	(0.190, 22.171)	0.5534	
	>= 25 kg/m2	6/280 (2.1)	6/275 (2.2)	0.982	(0.321, 3.008)	0.9748	
	Race						0.9225
	White	7/325 (2.2)	6/313 (1.9)	1.124	(0.382, 3.306)	0.8324	
	Non-white	1/ 30 (3.3)	1/ 39 (2.6)	1.300	(0.085, 19.945)	0.8506	
	Geographic region						0.2312
	North America	1/ 61 (1.6)	1/ 63 (1.6)	1.033	(0.066, 16.145)	0.9817	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	3/ 34 (8.8)	0.111	(0.006, 2.081)	0.1416	
	Eastern Europe	3/178 (1.7)	1/162 (0.6)	2.730	(0.287, 25.986)	0.3823	
	Latin-America	3/ 39 (7.7)	1/ 52 (1.9)	4.000	(0.432, 37.005)	0.2220	
	Asia	1/ 20 (5.0)	1/ 26 (3.8)	1.300	(0.087, 19.534)	0.8495	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						0.5170
	<= 5 years	7/216 (3.2)	5/216 (2.3)	1.400	(0.451, 4.343)	0.5602	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	2/ 81 (2.5)	0.596	(0.055, 6.427)	0.6694	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						0.2340
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	3/102 (2.9)	0.382	(0.040, 3.607)	0.4009	
	> ULN	7/266 (2.6)	4/250 (1.6)	1.645	(0.487, 5.550)	0.4227	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.3775
	<= 1	7/261 (2.7)	5/267 (1.9)	1.432	(0.460, 4.455)	0.5350	
	> 1	1/ 94 (1.1)	2/ 85 (2.4)	0.452	(0.042, 4.897)	0.5137	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.2229
	Yes	8/279 (2.9)	6/269 (2.2)	1.286	(0.452, 3.656)	0.6376	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.11
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Neutropenia
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	12 (3.4)	10 (2.8)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.197	
	95% CI	0.510, 2.806	
	p-value	0.6800	
	Relative Risk	1.190	
	95% CI	0.521, 2.718	
	p-value	0.6800	
	Risk Difference	0.005	
	95% CI	-0.020, 0.031	
	p-value	0.6795	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.11.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Neutropenia - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	12/304 (3.9)	9/297 (3.0)	1.303	(0.557, 3.046)	0.5418	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.0448
	Male	8/156 (5.1)	3/173 (1.7)	2.957	(0.799, 10.951)	0.1045	
	Female	4/199 (2.0)	7/179 (3.9)	0.514	(0.153, 1.727)	0.2817	
	BMI						0.2413
	< 25 kg/m2	5/ 75 (6.7)	2/ 77 (2.6)	2.567	(0.514, 12.824)	0.2508	
	>= 25 kg/m2	7/280 (2.5)	8/275 (2.9)	0.859	(0.316, 2.338)	0.7666	
	Race						0.2196
	White	9/325 (2.8)	9/313 (2.9)	0.963	(0.387, 2.395)	0.9355	
	Non-white	3/ 30 (10.0)	1/ 39 (2.6)	3.900	(0.427, 35.642)	0.2280	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	1/ 34 (2.9)	0.773	(0.050, 11.913)	0.8534	
	Eastern Europe	6/178 (3.4)	6/162 (3.7)	0.910	(0.300, 2.765)	0.8681	
	Latin-America	2/ 39 (5.1)	1/ 52 (1.9)	2.667	(0.251, 28.364)	0.4162	
	Asia	3/ 20 (15.0)	2/ 26 (7.7)	1.950	(0.359, 10.585)	0.4391	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						0.6385
	<= 5 years	7/216 (3.2)	8/216 (3.7)	0.875	(0.323, 2.371)	0.7929	
	> 5 - <= 10 years	3/ 68 (4.4)	0/ 81 (0.0)	8.319	(0.437, 158.279)	0.1587	
	> 10 years	2/ 71 (2.8)	2/ 55 (3.6)	0.775	(0.113, 5.327)	0.7952	
	Baseline hsCRP						0.0193
	<= ULN	6/ 89 (6.7)	1/102 (1.0)	6.876	(0.844, 56.032)	0.0716	
	> ULN	6/266 (2.3)	9/250 (3.6)	0.627	(0.226, 1.735)	0.3683	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.5567
	<= 1	8/261 (3.1)	8/267 (3.0)	1.023	(0.390, 2.685)	0.9632	
	> 1	4/ 94 (4.3)	2/ 85 (2.4)	1.809	(0.340, 9.625)	0.4873	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.6835
	Yes	9/279 (3.2)	8/269 (3.0)	1.085	(0.425, 2.770)	0.8651	
	No	3/ 76 (3.9)	2/ 83 (2.4)	1.638	(0.281, 9.540)	0.5830	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.12
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Lymphopenia
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.8)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	10.174	
	95% CI	1.295, 79.903	
	p-value	0.0274	
	Relative Risk	9.915	
	95% CI	1.276, 77.048	
	p-value	0.0283	
	Risk Difference	0.025	
	95% CI	0.007, 0.043	
	p-value	0.0061	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.12.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Lymphopenia - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	9/304 (3.0)	1/297 (0.3)	8.793	(1.121, 68.973)	0.0386	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	0/ 49 (0.0)	3.488	(0.146, 83.428)	0.4405	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.2887
	Male	4/156 (2.6)	0/173 (0.0)	9.975	(0.541, 183.791)	0.1218	
	Female	6/199 (3.0)	1/179 (0.6)	5.397	(0.656, 44.398)	0.1169	
	BMI						0.1976
	< 25 kg/m2	4/ 75 (5.3)	1/ 77 (1.3)	4.107	(0.470, 35.900)	0.2016	
	>= 25 kg/m2	6/280 (2.1)	0/275 (0.0)	12.769	(0.723, 225.571)	0.0821	
	Race						0.4590
	White	8/325 (2.5)	1/313 (0.3)	7.705	(0.969, 61.244)	0.0536	
	Non-white	2/ 30 (6.7)	0/ 39 (0.0)	6.452	(0.321, 129.574)	0.2232	
	Geographic region						0.9711
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	4/178 (2.2)	0/162 (0.0)	8.196	(0.445, 151.051)	0.1571	
	Latin-America	2/ 39 (5.1)	1/ 52 (1.9)	2.667	(0.251, 28.364)	0.4162	
	Asia	2/ 20 (10.0)	0/ 26 (0.0)	6.429	(0.326, 126.860)	0.2214	
	Other	1/ 13 (7.7)	0/ 15 (0.0)	3.429	(0.152, 77.583)	0.4388	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	8/216 (3.7)	1/216 (0.5)	8.000	(1.009, 63.417)	0.0490	
	> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
	> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
	Baseline hsCRP						0.6243
	<= ULN	1/ 89 (1.1)	0/102 (0.0)	3.433	(0.142, 83.231)	0.4482	
	> ULN	9/266 (3.4)	1/250 (0.4)	8.459	(1.079, 66.284)	0.0421	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.4344
	<= 1	7/261 (2.7)	1/267 (0.4)	7.161	(0.887, 57.799)	0.0647	
	> 1	3/ 94 (3.2)	0/ 85 (0.0)	6.337	(0.332, 120.925)	0.2197	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.6356
	Yes	9/279 (3.2)	1/269 (0.4)	8.677	(1.107, 68.027)	0.0397	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.13
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Herpes Zoster
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	8 (2.3)	2 (0.6)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	4.035	
	95% CI	0.851, 19.134	
	p-value	0.0790	
	Relative Risk	3.966	
	95% CI	0.848, 18.546	
	p-value	0.0800	
	Risk Difference	0.017	
	95% CI	-0.000, 0.034	
	p-value	0.0565	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.13.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Herpes Zoster - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	7/304 (2.3)	2/297 (0.7)	3.419	(0.716, 16.326)	0.1232	
	>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	0/ 49 (0.0)	3.488	(0.146, 83.428)	0.4405	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.1509
	Male	4/156 (2.6)	2/173 (1.2)	2.218	(0.412, 11.943)	0.3537	
	Female	4/199 (2.0)	0/179 (0.0)	8.100	(0.439, 149.405)	0.1595	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	8/280 (2.9)	2/275 (0.7)	3.929	(0.842, 18.335)	0.0817	
	Race						0.0693
	White	8/325 (2.5)	1/313 (0.3)	7.705	(0.969, 61.244)	0.0536	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	1/ 39 (2.6)	0.430	(0.018, 10.200)	0.6015	
	Geographic region						0.0078
	North America	4/ 61 (6.6)	0/ 63 (0.0)	9.290	(0.511, 168.977)	0.1321	
	Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
	Eastern Europe	3/178 (1.7)	0/162 (0.0)	6.374	(0.332, 122.469)	0.2193	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	1/ 52 (1.9)	0.442	(0.018, 10.559)	0.6138	
	Asia	0/ 20 (0.0)	1/ 26 (3.8)	0.429	(0.018, 9.995)	0.5980	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						0.2109
	<= 5 years	5/216 (2.3)	0/216 (0.0)	11.000	(0.612, 197.716)	0.1038	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	1/ 81 (1.2)	0.396	(0.016, 9.569)	0.5687	
	> 10 years	3/ 71 (4.2)	1/ 55 (1.8)	2.324	(0.248, 21.734)	0.4597	
	Baseline hsCRP						0.0988
	<= ULN	4/ 89 (4.5)	0/102 (0.0)	10.300	(0.562, 188.702)	0.1160	
	> ULN	4/266 (1.5)	2/250 (0.8)	1.880	(0.347, 10.172)	0.4638	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.9374
	<= 1	4/261 (1.5)	1/267 (0.4)	4.092	(0.460, 36.368)	0.2062	
	> 1	4/ 94 (4.3)	1/ 85 (1.2)	3.617	(0.412, 31.729)	0.2459	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.4679
	Yes	7/279 (2.5)	2/269 (0.7)	3.375	(0.707, 16.099)	0.1271	
	No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.14
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	40 (11.3)	23 (6.5)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	1.816	
	95% CI	1.063, 3.103	
	p-value	0.0290	
	Relative Risk	1.724	
	95% CI	1.055, 2.818	
	p-value	0.0297	
	Risk Difference	0.047	
	95% CI	0.006, 0.089	
	p-value	0.0265	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.14.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						0.7970
	< 65 years	36/304 (11.8)	21/297 (7.1)	1.675	(1.002, 2.800)	0.0492	
	>= 65 - < 75 years	4/ 42 (9.5)	2/ 49 (4.1)	2.333	(0.450, 12.108)	0.3132	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						0.1444
	Male	15/156 (9.6)	14/173 (8.1)	1.188	(0.593, 2.382)	0.6270	
	Female	25/199 (12.6)	9/179 (5.0)	2.499	(1.199, 5.209)	0.0146	
	BMI						0.5004
	< 25 kg/m2	3/ 75 (4.0)	3/ 77 (3.9)	1.027	(0.214, 4.927)	0.9738	
	>= 25 kg/m2	37/280 (13.2)	20/275 (7.3)	1.817	(1.083, 3.050)	0.0238	
	Race						0.7708
	White	38/325 (11.7)	21/313 (6.7)	1.743	(1.047, 2.902)	0.0327	
	Non-white	2/ 30 (6.7)	2/ 39 (5.1)	1.300	(0.194, 8.703)	0.7868	
	Geographic region						0.1165
	North America	6/ 61 (9.8)	1/ 63 (1.6)	6.197	(0.768, 49.976)	0.0868	
	Western Europe and Oceania	3/ 44 (6.8)	1/ 34 (2.9)	2.318	(0.252, 21.312)	0.4576	
	Eastern Europe	19/178 (10.7)	12/162 (7.4)	1.441	(0.722, 2.875)	0.2998	
	Latin-America	10/ 39 (25.6)	4/ 52 (7.7)	3.333	(1.129, 9.842)	0.0293	
	Asia	2/ 20 (10.0)	2/ 26 (7.7)	1.300	(0.200, 8.445)	0.7835	
	Other	0/ 13 (0.0)	3/ 15 (20.0)	0.163	(0.009, 2.894)	0.2166	
	Duration of PsA diagnosis						0.1291
	<= 5 years	21/216 (9.7)	18/216 (8.3)	1.167	(0.640, 2.127)	0.6150	
	> 5 - <= 10 years	11/ 68 (16.2)	2/ 81 (2.5)	6.551	(1.504, 28.544)	0.0123	
	> 10 years	8/ 71 (11.3)	3/ 55 (5.5)	2.066	(0.575, 7.425)	0.2664	
	Baseline hsCRP						0.6184
	<= ULN	10/ 89 (11.2)	8/102 (7.8)	1.433	(0.591, 3.472)	0.4260	
	> ULN	30/266 (11.3)	15/250 (6.0)	1.880	(1.036, 3.409)	0.0377	
	Number of prior non-biologic DMARDs						0.7568
	<= 1	31/261 (11.9)	19/267 (7.1)	1.669	(0.968, 2.878)	0.0654	
	> 1	9/ 94 (9.6)	4/ 85 (4.7)	2.035	(0.650, 6.366)	0.2223	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.5647
	Yes	28/279 (10.0)	17/269 (6.3)	1.588	(0.890, 2.833)	0.1174	
	No	12/ 76 (15.8)	6/ 83 (7.2)	2.184	(0.862, 5.532)	0.0994	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.15
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Renal Dysfunction
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.15.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Renal Dysfunction - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.16
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Active Tuberculosis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.16.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Active Tuberculosis - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.17
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Adjudicated cardiovascular events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	3 (0.9)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.329	
	95% CI	0.034, 3.175	
	p-value	0.3362	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.035, 3.162	
	p-value	0.3366	
	Risk Difference	-0.006	
	95% CI	-0.017, 0.005	
	p-value	0.3125	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.17.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Adjudicated cardiovascular events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	2/297 (0.7)	0.195	(0.009, 4.053)	0.2913	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	1/ 9 (11.1)	0/ 6 (0.0)	2.100	(0.099, 44.404)	0.6337	
	Sex						1.0000
	Male	1/156 (0.6)	3/173 (1.7)	0.370	(0.039, 3.517)	0.3866	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						0.4167
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	2/275 (0.7)	0.491	(0.045, 5.384)	0.5605	
	Race						1.0000
	White	1/325 (0.3)	3/313 (1.0)	0.321	(0.034, 3.070)	0.3240	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	2/162 (1.2)	0.182	(0.009, 3.765)	0.2705	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	1/ 52 (1.9)	0.442	(0.018, 10.559)	0.6138	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	3/216 (1.4)	0.333	(0.035, 3.179)	0.3397	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						0.4435
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	1/102 (1.0)	0.381	(0.016, 9.248)	0.5535	
	> ULN	1/266 (0.4)	2/250 (0.8)	0.470	(0.043, 5.150)	0.5364	
	Number of prior non-biologic DMARDs						1.0000
	<= 1	1/261 (0.4)	3/267 (1.1)	0.341	(0.036, 3.257)	0.3501	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						0.4306
	Yes	1/279 (0.4)	2/269 (0.7)	0.482	(0.044, 5.285)	0.5504	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.18
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.992	
	95% CI	0.062, 15.914	
	p-value	0.9952	
	Relative Risk	0.992	
	95% CI	0.062, 15.790	
	p-value	0.9952	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.008, 0.008	
	p-value	0.9952	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.18.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	1/ 9 (11.1)	0/ 6 (0.0)	2.100	(0.099, 44.404)	0.6337	
	Sex						1.0000
	Male	1/156 (0.6)	1/173 (0.6)	1.109	(0.070, 17.580)	0.9415	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						1.0000
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						1.0000
	White	1/325 (0.3)	1/313 (0.3)	0.963	(0.061, 15.330)	0.9787	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	1/ 52 (1.9)	0.442	(0.018, 10.559)	0.6138	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	1/216 (0.5)	1.000	(0.063, 15.885)	1.0000	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						0.1078
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	1/102 (1.0)	0.381	(0.016, 9.248)	0.5535	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						1.0000
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						1.0000
	Yes	1/279 (0.4)	1/269 (0.4)	0.964	(0.061, 15.337)	0.9794	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.19
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Cardiovascular Death
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.19.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Cardiovascular Death - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.20
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Non-fatal Myocardial Infarction
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.20.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Non-fatal Myocardial Infarction - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)		p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age							NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Sex							NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	BMI							NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Race							NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Geographic region							NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis							NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Baseline hsCRP							NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs							NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs							NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE,	NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.21
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Non-fatal Stroke
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.992	
	95% CI	0.062, 15.914	
	p-value	0.9952	
	Relative Risk	0.992	
	95% CI	0.062, 15.790	
	p-value	0.9952	
	Risk Difference	-0.000	
	95% CI	-0.008, 0.008	
	p-value	0.9952	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.21.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Non-fatal Stroke - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	1/ 49 (2.0)	0.388	(0.016, 9.270)	0.5584	
	>= 75 years	1/ 9 (11.1)	0/ 6 (0.0)	2.100	(0.099, 44.404)	0.6337	
	Sex						1.0000
	Male	1/156 (0.6)	1/173 (0.6)	1.109	(0.070, 17.580)	0.9415	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						1.0000
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	1/280 (0.4)	1/275 (0.4)	0.982	(0.062, 15.624)	0.9898	
	Race						1.0000
	White	1/325 (0.3)	1/313 (0.3)	0.963	(0.061, 15.330)	0.9787	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	1/ 61 (1.6)	0/ 63 (0.0)	3.097	(0.129, 74.579)	0.4862	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	1/ 52 (1.9)	0.442	(0.018, 10.559)	0.6138	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	1/216 (0.5)	1/216 (0.5)	1.000	(0.063, 15.885)	1.0000	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						0.1078
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	1/102 (1.0)	0.381	(0.016, 9.248)	0.5535	
	> ULN	1/266 (0.4)	0/250 (0.0)	2.820	(0.115, 68.909)	0.5249	
	Number of prior non-biologic DMARDs						1.0000
	<= 1	1/261 (0.4)	1/267 (0.4)	1.023	(0.064, 16.269)	0.9872	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						1.0000
	Yes	1/279 (0.4)	1/269 (0.4)	0.964	(0.061, 15.337)	0.9794	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.22
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Other Adjudicated Cardiovascular Events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.22.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Other Adjudicated Cardiovascular Events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.23
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Undetermined/Unknown Cause of Deaths
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.23.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Undetermined/Unknown Cause of Deaths - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.24
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Adjudicated Thrombotic Events
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.24.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Adjudicated Thrombotic Events - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	1/173 (0.6)	0.369	(0.015, 9.003)	0.5411	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	1/275 (0.4)	0.327	(0.013, 8.002)	0.4935	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.25
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Venous thromboembolic events (VTE)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.25.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Venous thromboembolic events (VTE) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	1/173 (0.6)	0.369	(0.015, 9.003)	0.5411	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	1/275 (0.4)	0.327	(0.013, 8.002)	0.4935	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.26
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Deep Vein Thrombosis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.26.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Deep Vein Thrombosis - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	1/173 (0.6)	0.369	(0.015, 9.003)	0.5411	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	1/275 (0.4)	0.327	(0.013, 8.002)	0.4935	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	1/ 83 (1.2)	0.364	(0.015, 8.794)	0.5337	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.27
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Pulmonary Embolism
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.27.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Pulmonary Embolism - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.28
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Other Venous Thrombosis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Relative Risk	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	
	Risk Difference	NE	
	95% CI	NE, NE	
	p-value	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.28.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Other Venous Thrombosis - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	0/297 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	0/173 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	0/ 77 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	0/313 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						NE
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	0/162 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	0/216 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	0/250 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	0/267 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	0/269 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.29
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic)
(Safety Analysis Set)

Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Unstratified Analysis		
	Odds Ratio	0.330	
	95% CI	0.013, 8.118	
	p-value	0.4972	
	Relative Risk	0.331	
	95% CI	0.014, 8.086	
	p-value	0.4974	
	Risk Difference	-0.003	
	95% CI	-0.008, 0.003	
	p-value	0.3166	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.2.14.29.1
Summary of Adverse Event of Special Interest of CTCAE Grade <3 - Arterial Thromboembolic Events (non-cardiac, non-neurologic) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
Week 56	Age						NE
	< 65 years	0/304 (0.0)	1/297 (0.3)	0.326	(0.013, 7.963)	0.4916	
	>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Sex						NE
	Male	0/156 (0.0)	1/173 (0.6)	0.369	(0.015, 9.003)	0.5411	
	Female	0/199 (0.0)	0/179 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	BMI						NE
	< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	1/ 77 (1.3)	0.342	(0.014, 8.268)	0.5092	
	>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	0/275 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Race						NE
	White	0/325 (0.0)	1/313 (0.3)	0.321	(0.013, 7.852)	0.4861	
	Non-white	0/ 30 (0.0)	0/ 39 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Geographic region						1.0000
	North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
	Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Asia	0/ 20 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Duration of PsA diagnosis						NE
	<= 5 years	0/216 (0.0)	1/216 (0.5)	0.333	(0.014, 8.137)	0.5004	
	> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Baseline hsCRP						NE
	<= ULN	0/ 89 (0.0)	0/102 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	> ULN	0/266 (0.0)	1/250 (0.4)	0.313	(0.013, 7.657)	0.4767	
	Number of prior non-biologic DMARDs						NE
	<= 1	0/261 (0.0)	1/267 (0.4)	0.341	(0.014, 8.332)	0.5094	
	> 1	0/ 94 (0.0)	0/ 85 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
	Current use of non-biologic DMARDs						NE
	Yes	0/279 (0.0)	1/269 (0.4)	0.321	(0.013, 7.856)	0.4864	
	No	0/ 76 (0.0)	0/ 83 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk was calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	31 (8.7)	25 (7.1)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.251	
		95% CI	0.723, 2.167	
		p-value	0.4230	
		Relative Risk	1.230	
		95% CI	0.741, 2.039	
		p-value	0.4233	
		Risk Difference	0.016	
		95% CI	-0.023, 0.05	
		p-value	0.4219	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Leukopenia	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.9)	4 (1.1)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	3.572	
		95% CI	1.164, 10.960	
		p-value	0.0260	
		Relative Risk	3.470	
		95% CI	1.154, 10.440	
		p-value	0.0268	
		Risk Difference	0.028	
		95% CI	0.005, 0.051	
		p-value	0.0171	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Neutropenia	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	11 (3.1)	11 (3.1)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.991	
		95% CI	0.424, 2.317	
		p-value	0.9839	
		Relative Risk	0.992	
		95% CI	0.436, 2.257	
		p-value	0.9839	
		Risk Difference	-0.000	
		95% CI	-0.026, 0.02	
		p-value	0.9839	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Cardiac disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.8)	9 (2.6)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.105	
		95% CI	0.443, 2.752	
		p-value	0.8308	
		Relative Risk	1.102	
		95% CI	0.453, 2.679	
		p-value	0.8308	
		Risk Difference	0.003	
		95% CI	-0.021, 0.02	
		p-value	0.8307	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Eye disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	14 (3.9)	9 (2.6)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.565	
		95% CI	0.668, 3.663	
		p-value	0.3023	
		Relative Risk	1.542	
		95% CI	0.676, 3.517	
		p-value	0.3028	
		Risk Difference	0.014	
		95% CI	-0.012, 0.04	
		p-value	0.2979	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Gastrointestinal disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	61 (17.2)	65 (18.5)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.916	
		95% CI	0.623, 1.347	
		p-value	0.6559	
		Relative Risk	0.931	
		95% CI	0.678, 1.277	
		p-value	0.6560	
		Risk Difference	-0.013	
		95% CI	-0.069, 0.04	
		p-value	0.6559	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Diarrhoea	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	15 (4.2)	16 (4.5)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.926	
		95% CI	0.451, 1.904	
		p-value	0.8354	
		Relative Risk	0.930	
		95% CI	0.467, 1.851	
		p-value	0.8354	
		Risk Difference	-0.003	
		95% CI	-0.033, 0.02	
		p-value	0.8354	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Nausea	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	12 (3.4)	11 (3.1)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.085	
		95% CI	0.472, 2.492	
		p-value	0.8483	
		Relative Risk	1.082	
		95% CI	0.484, 2.419	
		p-value	0.8483	
		Risk Difference	0.003	
		95% CI	-0.024, 0.02	
		p-value	0.8483	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT:Vomiting	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	6 (1.7)	11 (3.1)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.533	
		95% CI	0.195, 1.457	
		p-value	0.2201	
		Relative Risk	0.541	
		95% CI	0.202, 1.446	
		p-value	0.2207	
		Risk Difference	-0.014	
		95% CI	-0.037, 0.00	
		p-value	0.2131	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: General disorders and administration site conditions	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	28 (7.9)	39 (11.1)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.687	
		95% CI	0.413, 1.144	
		p-value	0.1491	
		Relative Risk	0.712	
		95% CI	0.448, 1.131	
		p-value	0.1499	
		Risk Difference	-0.032	
		95% CI	-0.075, 0.01	
		p-value	0.1470	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Injection site reaction	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	10 (2.8)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.046	
		95% CI	0.003, 0.786	
		p-value	0.0335	
		Relative Risk	0.047	
		95% CI	0.003, 0.803	
		p-value	0.0347	
		Risk Difference	-0.028	
		95% CI	-0.046, -0.01	
		p-value	0.0013	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Hepatobiliary disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	12 (3.4)	16 (4.5)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.735	
		95% CI	0.342, 1.576	
		p-value	0.4287	
		Relative Risk	0.744	
		95% CI	0.357, 1.549	
		p-value	0.4289	
		Risk Difference	-0.012	
		95% CI	-0.040, 0.01	
		p-value	0.4271	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Infections and infestations	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	192 (54.1)	167 (47.4)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.305	
		95% CI	0.971, 1.754	
		p-value	0.0776	
		Relative Risk	1.140	
		95% CI	0.985, 1.319	
		p-value	0.0783	
		Risk Difference	0.066	
		95% CI	-0.007, 0.14	
		p-value	0.0767	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Infections and infestations - PT:Bronchitis	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	23 (6.5)	12 (3.4)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.963	
		95% CI	0.961, 4.009	
		p-value	0.0642	
		Relative Risk	1.900	
		95% CI	0.961, 3.760	
		p-value	0.0651	
		Risk Difference	0.031	
		95% CI	-0.001, 0.06	
		p-value	0.0590	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Infections and infestations - PT:Gastroenteritis	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.8)	9 (2.6)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.105	
		95% CI	0.443, 2.752	
		p-value	0.8308	
		Relative Risk	1.102	
		95% CI	0.453, 2.679	
		p-value	0.8308	
		Risk Difference	0.003	
		95% CI	-0.021, 0.02	
		p-value	0.8307	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Infections and infestations - PT:Influenza	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	13 (3.7)	3 (0.9)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	4.422	
		95% CI	1.249, 15.655	
		p-value	0.0212	
		Relative Risk	4.297	
		95% CI	1.235, 14.948	
		p-value	0.0219	
		Risk Difference	0.028	
		95% CI	0.006, 0.050	
		p-value	0.0114	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Infections and infestations - PT:Nasopharyngitis	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	32 (9.0)	35 (9.9)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.897	
		95% CI	0.542, 1.485	
		p-value	0.6733	
		Relative Risk	0.907	
		95% CI	0.575, 1.431	
		p-value	0.6734	
		Risk Difference	-0.009	
		95% CI	-0.052, 0.03	
		p-value	0.6732	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Infections and infestations - PT:Respiratory tract infection	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	13 (3.7)	5 (1.4)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	2.638	
		95% CI	0.930, 7.480	
		p-value	0.0681	
		Relative Risk	2.578	
		95% CI	0.929, 7.155	
		p-value	0.0690	
		Risk Difference	0.022	
		95% CI	-0.001, 0.04	
		p-value	0.0574	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Infections and infestations - PT:Sinusitis	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	11 (3.1)	7 (2.0)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.576	
		95% CI	0.604, 4.113	
		p-value	0.3527	
		Relative Risk	1.558	
		95% CI	0.611, 3.973	
		p-value	0.3531	
		Risk Difference	0.011	
		95% CI	-0.012, 0.03	
		p-value	0.3481	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Infections and infestations - PT:Upper respiratory tract infection	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	49 (13.8)	39 (11.1)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.285	
		95% CI	0.820, 2.014	
		p-value	0.2736	
		Relative Risk	1.246	
		95% CI	0.840, 1.847	
		p-value	0.2742	
		Risk Difference	0.027	
		95% CI	-0.021, 0.07	
		p-value	0.2722	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Infections and infestations - PT:Urinary tract infection	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	19 (5.4)	15 (4.3)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.270	
		95% CI	0.635, 2.542	
		p-value	0.4988	
		Relative Risk	1.256	
		95% CI	0.649, 2.432	
		p-value	0.4990	
		Risk Difference	0.011	
		95% CI	-0.021, 0.04	
		p-value	0.4976	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	31 (8.7)	34 (9.7)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.895	
		95% CI	0.537, 1.491	
		p-value	0.6699	
		Relative Risk	0.904	
		95% CI	0.569, 1.438	
		p-value	0.6700	
		Risk Difference	-0.009	
		95% CI	-0.052, 0.03	
		p-value	0.6698	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Investigations	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	83 (23.4)	76 (21.6)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.108	
		95% CI	0.778, 1.578	
		p-value	0.5689	
		Relative Risk	1.083	
		95% CI	0.823, 1.424	
		p-value	0.5690	
		Risk Difference	0.018	
		95% CI	-0.044, 0.07	
		p-value	0.5687	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Investigations - PT:Alanine aminotransferase increased	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	28 (7.9)	33 (9.4)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.828	
		95% CI	0.489, 1.402	
		p-value	0.4817	
		Relative Risk	0.841	
		95% CI	0.520, 1.362	
		p-value	0.4819	
		Risk Difference	-0.015	
		95% CI	-0.056, 0.02	
		p-value	0.4812	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Investigations - PT:Aspartate aminotransferase increased	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	22 (6.2)	22 (6.3)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.991	
		95% CI	0.538, 1.824	
		p-value	0.9768	
		Relative Risk	0.992	
		95% CI	0.559, 1.757	
		p-value	0.9768	
		Risk Difference	-0.001	
		95% CI	-0.036, 0.03	
		p-value	0.9768	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Investigations - PT:Blood creatine phosphokinase increased	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	42 (11.8)	25 (7.1)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.755	
		95% CI	1.045, 2.949	
		p-value	0.0336	
		Relative Risk	1.666	
		95% CI	1.038, 2.672	
		p-value	0.0343	
		Risk Difference	0.047	
		95% CI	0.004, 0.090	
		p-value	0.0311	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	30 (8.5)	28 (8.0)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.068	
		95% CI	0.624, 1.828	
		p-value	0.8101	
		Relative Risk	1.062	
		95% CI	0.649, 1.740	
		p-value	0.8101	
		Risk Difference	0.005	
		95% CI	-0.035, 0.04	
		p-value	0.8100	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	48 (13.5)	50 (14.2)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.944	
		95% CI	0.616, 1.447	
		p-value	0.7926	
		Relative Risk	0.952	
		95% CI	0.659, 1.375	
		p-value	0.7926	
		Risk Difference	-0.007	
		95% CI	-0.058, 0.04	
		p-value	0.7926	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Back pain	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	8 (2.3)	10 (2.8)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.788	
		95% CI	0.308, 2.022	
		p-value	0.6208	
		Relative Risk	0.793	
		95% CI	0.317, 1.986	
		p-value	0.6209	
		Risk Difference	-0.006	
		95% CI	-0.029, 0.01	
		p-value	0.6202	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT:Psoriatic arthropathy	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	12 (3.4)	12 (3.4)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.991	
		95% CI	0.439, 2.237	
		p-value	0.9831	
		Relative Risk	0.992	
		95% CI	0.452, 2.177	
		p-value	0.9831	
		Risk Difference	-0.000	
		95% CI	-0.027, 0.02	
		p-value	0.9831	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	10 (2.8)	6 (1.7)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.671	
		95% CI	0.601, 4.650	
		p-value	0.3250	
		Relative Risk	1.653	
		95% CI	0.607, 4.498	
		p-value	0.3255	
		Risk Difference	0.011	
		95% CI	-0.011, 0.03	
		p-value	0.3192	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Nervous system disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	37 (10.4)	45 (12.8)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.794	
		95% CI	0.500, 1.260	
		p-value	0.3276	
		Relative Risk	0.815	
		95% CI	0.541, 1.228	
		p-value	0.3280	
		Risk Difference	-0.024	
		95% CI	-0.071, 0.02	
		p-value	0.3267	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Nervous system disorders - PT:Headache	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	19 (5.4)	21 (6.0)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.891	
		95% CI	0.471, 1.688	
		p-value	0.7241	
		Relative Risk	0.897	
		95% CI	0.491, 1.639	
		p-value	0.7241	
		Risk Difference	-0.006	
		95% CI	-0.040, 0.02	
		p-value	0.7240	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Psychiatric disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	20 (5.6)	9 (2.6)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	2.275	
		95% CI	1.021, 5.069	
		p-value	0.0443	
		Relative Risk	2.203	
		95% CI	1.017, 4.772	
		p-value	0.0451	
		Risk Difference	0.031	
		95% CI	0.002, 0.060	
		p-value	0.0383	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Psychiatric disorders - PT:Insomnia	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	11 (3.1)	1 (0.3)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	11.224	
		95% CI	1.441, 87.405	
		p-value	0.0209	
		Relative Risk	10.907	
		95% CI	1.416, 84.033	
		p-value	0.0218	
		Risk Difference	0.028	
		95% CI	0.009, 0.047	
		p-value	0.0035	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Renal and urinary disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	19 (5.4)	14 (4.0)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.365	
		95% CI	0.673, 2.768	
		p-value	0.3879	
		Relative Risk	1.346	
		95% CI	0.686, 2.641	
		p-value	0.3882	
		Risk Difference	0.014	
		95% CI	-0.017, 0.04	
		p-value	0.3857	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Reproductive system and breast disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	16 (4.5)	9 (2.6)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.799	
		95% CI	0.784, 4.126	
		p-value	0.1658	
		Relative Risk	1.763	
		95% CI	0.789, 3.936	
		p-value	0.1666	
		Risk Difference	0.020	
		95% CI	-0.008, 0.04	
		p-value	0.1593	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	31 (8.7)	39 (11.1)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.768	
		95% CI	0.467, 1.262	
		p-value	0.2972	
		Relative Risk	0.788	
		95% CI	0.504, 1.234	
		p-value	0.2976	
		Risk Difference	-0.023	
		95% CI	-0.067, 0.02	
		p-value	0.2960	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	33 (9.3)	46 (13.1)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.682	
		95% CI	0.425, 1.095	
		p-value	0.1130	
		Relative Risk	0.711	
		95% CI	0.466, 1.085	
		p-value	0.1138	
		Risk Difference	-0.038	
		95% CI	-0.084, 0.00	
		p-value	0.1110	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Psoriasis	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	4 (1.1)	13 (3.7)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	0.297	
		95% CI	0.096, 0.920	
		p-value	0.0354	
		Relative Risk	0.305	
		95% CI	0.100, 0.927	
		p-value	0.0362	
		Risk Difference	-0.026	
		95% CI	-0.048, -0.00	
		p-value	0.0257	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Vascular disorders	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	31 (8.7)	21 (6.0)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.508	
		95% CI	0.849, 2.679	
		p-value	0.1612	
		Relative Risk	1.464	
		95% CI	0.858, 2.497	
		p-value	0.1620	
		Risk Difference	0.028	
		95% CI	-0.011, 0.06	
		p-value	0.1580	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Vascular disorders - PT:Hypertension	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	24 (6.8)	12 (3.4)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	2.054	
		95% CI	1.011, 4.176	
		p-value	0.0466	
		Relative Risk	1.983	
		95% CI	1.008, 3.903	
		p-value	0.0475	
		Risk Difference	0.034	
		95% CI	0.001, 0.066	
		p-value	0.0418	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT:Leukopenia	Week 56	Age						NE
		< 65 years	12/304 (3.9)	4/297 (1.3)	2.931	(0.956, 8.985)	0.0599	
		>= 65 - < 75 years	2/ 42 (4.8)	0/ 49 (0.0)	5.814	(0.287, 117.818)	0.2515	
		>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
		Sex						0.5400
		Male	4/156 (2.6)	2/173 (1.2)	2.218	(0.412, 11.943)	0.3537	
		Female	10/199 (5.0)	2/179 (1.1)	4.497	(0.999, 20.251)	0.0502	
		BMI						0.0461
		< 25 kg/m2	6/ 75 (8.0)	0/ 77 (0.0)	13.342	(0.765, 232.750)	0.0757	
		>= 25 kg/m2	8/280 (2.9)	4/275 (1.5)	1.964	(0.598, 6.448)	0.2656	
		Race						0.6980
		White	10/325 (3.1)	3/313 (1.0)	3.210	(0.892, 11.556)	0.0743	
		Non-white	4/ 30 (13.3)	1/ 39 (2.6)	5.200	(0.612, 44.152)	0.1309	
		Geographic region						NE
		North America	0/ 61 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
		Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
		Eastern Europe	5/178 (2.8)	3/162 (1.9)	1.517	(0.368, 6.247)	0.5640	
		Latin-America	4/ 39 (10.3)	0/ 52 (0.0)	11.925	(0.661, 215.163)	0.0931	
		Asia	4/ 20 (20.0)	1/ 26 (3.8)	5.200	(0.629, 42.992)	0.1261	
		Other	0/ 13 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
		Duration of PsA diagnosis						NE
		<= 5 years	6/216 (2.8)	4/216 (1.9)	1.500	(0.429, 5.241)	0.5253	
		> 5 - <= 10 years	4/ 68 (5.9)	0/ 81 (0.0)	10.696	(0.586, 195.192)	0.1097	
		> 10 years	4/ 71 (5.6)	0/ 55 (0.0)	7.000	(0.385, 127.320)	0.1886	
		Baseline hsCRP						0.0602
		<= ULN	5/ 89 (5.6)	0/102 (0.0)	12.589	(0.706, 224.534)	0.0849	
		> ULN	9/266 (3.4)	4/250 (1.6)	2.115	(0.660, 6.780)	0.2077	
		Number of prior non-biologic DMARDs						0.5731
		<= 1	8/261 (3.1)	3/267 (1.1)	2.728	(0.732, 10.170)	0.1350	
		> 1	6/ 94 (6.4)	1/ 85 (1.2)	5.426	(0.667, 44.154)	0.1139	
		Current use of non-biologic DMARDs						0.4467
		Yes	13/279 (4.7)	4/269 (1.5)	3.134	(1.035, 9.490)	0.0434	
		No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative Risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk were calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
SOC: General disorders and administration site conditions - PT:Injection site reaction	Week 56	Age						NE
		< 65 years	0/304 (0.0)	7/297 (2.4)	0.065	(0.004, 1.135)	0.0611	
		>= 65 - < 75 years	0/ 42 (0.0)	3/ 49 (6.1)	0.166	(0.009, 3.127)	0.2306	
		>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
		Sex						1.0000
		Male	0/156 (0.0)	3/173 (1.7)	0.158	(0.008, 3.041)	0.2216	
		Female	0/199 (0.0)	7/179 (3.9)	0.060	(0.003, 1.043)	0.0535	
		BMI						1.0000
		< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	3/ 77 (3.9)	0.147	(0.008, 2.791)	0.2015	
		>= 25 kg/m2	0/280 (0.0)	7/275 (2.5)	0.065	(0.004, 1.141)	0.0616	
		Race						NE
		White	0/325 (0.0)	8/313 (2.6)	0.057	(0.003, 0.977)	0.0482	
		Non-white	0/ 30 (0.0)	2/ 39 (5.1)	0.258	(0.013, 5.183)	0.3762	
		Geographic region						1.0000
		North America	0/ 61 (0.0)	3/ 63 (4.8)	0.147	(0.008, 2.797)	0.2023	
		Western Europe and Oceania	0/ 44 (0.0)	3/ 34 (8.8)	0.111	(0.006, 2.081)	0.1416	
		Eastern Europe	0/178 (0.0)	1/162 (0.6)	0.304	(0.012, 7.399)	0.4643	
		Latin-America	0/ 39 (0.0)	0/ 52 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
		Asia	0/ 20 (0.0)	2/ 26 (7.7)	0.257	(0.013, 5.074)	0.3721	
		Other	0/ 13 (0.0)	1/ 15 (6.7)	0.381	(0.017, 8.620)	0.5442	
		Duration of PsA diagnosis						1.0000
		<= 5 years	0/216 (0.0)	8/216 (3.7)	0.059	(0.003, 1.013)	0.0510	
		> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	2/ 81 (2.5)	0.238	(0.012, 4.868)	0.3510	
		> 10 years	0/ 71 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
		Baseline hsCRP						1.0000
		<= ULN	0/ 89 (0.0)	2/102 (2.0)	0.229	(0.011, 4.705)	0.3391	
		> ULN	0/266 (0.0)	8/250 (3.2)	0.055	(0.003, 0.953)	0.0463	
		Number of prior non-biologic DMARDs						1.0000
		<= 1	0/261 (0.0)	6/267 (2.2)	0.079	(0.004, 1.390)	0.0827	
		> 1	0/ 94 (0.0)	4/ 85 (4.7)	0.101	(0.005, 1.841)	0.1215	
		Current use of non-biologic DMARDs						1.0000
		Yes	0/279 (0.0)	5/269 (1.9)	0.088	(0.005, 1.578)	0.0988	
		No	0/ 76 (0.0)	5/ 83 (6.0)	0.099	(0.006, 1.764)	0.1156	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative Risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk were calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
SOC: Infections and infestations - PT:Influenza	Week 56	Age						NE
		< 65 years	10/304 (3.3)	3/297 (1.0)	3.257	(0.905, 11.716)	0.0707	
		>= 65 - < 75 years	3/ 42 (7.1)	0/ 49 (0.0)	8.140	(0.432, 153.201)	0.1615	
		>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
		Sex						0.9460
		Male	4/156 (2.6)	1/173 (0.6)	4.436	(0.501, 39.265)	0.1806	
		Female	9/199 (4.5)	2/179 (1.1)	4.048	(0.886, 18.485)	0.0712	
		BMI						0.7392
		< 25 kg/m2	3/ 75 (4.0)	1/ 77 (1.3)	3.080	(0.328, 28.952)	0.3251	
		>= 25 kg/m2	10/280 (3.6)	2/275 (0.7)	4.911	(1.086, 22.208)	0.0387	
		Race						0.4542
		White	12/325 (3.7)	3/313 (1.0)	3.852	(1.098, 13.521)	0.0353	
		Non-white	1/ 30 (3.3)	0/ 39 (0.0)	3.871	(0.163, 91.796)	0.4021	
		Geographic region						0.2827
		North America	3/ 61 (4.9)	0/ 63 (0.0)	7.226	(0.381, 137.029)	0.1877	
		Western Europe and Oceania	3/ 44 (6.8)	1/ 34 (2.9)	2.318	(0.252, 21.312)	0.4576	
		Eastern Europe	3/178 (1.7)	1/162 (0.6)	2.730	(0.287, 25.986)	0.3823	
		Latin-America	3/ 39 (7.7)	0/ 52 (0.0)	9.275	(0.493, 174.502)	0.1369	
		Asia	1/ 20 (5.0)	0/ 26 (0.0)	3.857	(0.165, 89.956)	0.4009	
		Other	0/ 13 (0.0)	1/ 15 (6.7)	0.381	(0.017, 8.620)	0.5442	
		Duration of PsA diagnosis						NE
		<= 5 years	11/216 (5.1)	3/216 (1.4)	3.667	(1.037, 12.960)	0.0437	
		> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	0/ 81 (0.0)	3.565	(0.148, 86.123)	0.4340	
		> 10 years	1/ 71 (1.4)	0/ 55 (0.0)	2.333	(0.097, 56.193)	0.6017	
		Baseline hsCRP						0.2008
		<= ULN	3/ 89 (3.4)	2/102 (2.0)	1.719	(0.294, 10.057)	0.5477	
		> ULN	10/266 (3.8)	1/250 (0.4)	9.398	(1.212, 72.887)	0.0320	
		Number of prior non-biologic DMARDs						0.4457
		<= 1	11/261 (4.2)	2/267 (0.7)	5.626	(1.259, 25.139)	0.0237	
		> 1	2/ 94 (2.1)	1/ 85 (1.2)	1.809	(0.167, 19.589)	0.6260	
		Current use of non-biologic DMARDs						0.9960
		Yes	9/279 (3.2)	2/269 (0.7)	4.339	(0.946, 19.897)	0.0589	
		No	4/ 76 (5.3)	1/ 83 (1.2)	4.368	(0.499, 38.225)	0.1828	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative Risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk were calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
SOC: Investigations - PT:Blood creatine phosphokinase increased	Week 56	Age						0.7609
		< 65 years	38/304 (12.5)	23/297 (7.7)	1.614	(0.986, 2.641)	0.0567	
		>= 65 - < 75 years	4/ 42 (9.5)	2/ 49 (4.1)	2.333	(0.450, 12.108)	0.3132	
		>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
		Sex						0.0534
		Male	15/156 (9.6)	16/173 (9.2)	1.040	(0.532, 2.032)	0.9095	
		Female	27/199 (13.6)	9/179 (5.0)	2.698	(1.305, 5.582)	0.0074	
		BMI						0.2717
		< 25 kg/m2	3/ 75 (4.0)	4/ 77 (5.2)	0.770	(0.178, 3.325)	0.7262	
		>= 25 kg/m2	39/280 (13.9)	21/275 (7.6)	1.824	(1.102, 3.018)	0.0194	
		Race						0.4363
		White	40/325 (12.3)	22/313 (7.0)	1.751	(1.066, 2.877)	0.0270	
		Non-white	2/ 30 (6.7)	3/ 39 (7.7)	0.867	(0.154, 4.863)	0.8708	
		Geographic region						0.0647
		North America	6/ 61 (9.8)	1/ 63 (1.6)	6.197	(0.768, 49.976)	0.0868	
		Western Europe and Oceania	3/ 44 (6.8)	1/ 34 (2.9)	2.318	(0.252, 21.312)	0.4576	
		Eastern Europe	21/178 (11.8)	12/162 (7.4)	1.593	(0.810, 3.133)	0.1776	
		Latin-America	10/ 39 (25.6)	5/ 52 (9.6)	2.667	(0.991, 7.176)	0.0522	
		Asia	2/ 20 (10.0)	3/ 26 (11.5)	0.867	(0.160, 4.704)	0.8683	
		Other	0/ 13 (0.0)	3/ 15 (20.0)	0.163	(0.009, 2.894)	0.2166	
		Duration of PsA diagnosis						0.2719
		<= 5 years	23/216 (10.6)	19/216 (8.8)	1.211	(0.679, 2.157)	0.5168	
		> 5 - <= 10 years	11/ 68 (16.2)	2/ 81 (2.5)	6.551	(1.504, 28.544)	0.0123	
		> 10 years	8/ 71 (11.3)	4/ 55 (7.3)	1.549	(0.492, 4.880)	0.4546	
		Baseline hsCRP						0.6128
		<= ULN	11/ 89 (12.4)	9/102 (8.8)	1.401	(0.608, 3.225)	0.4283	
		> ULN	31/266 (11.7)	16/250 (6.4)	1.821	(1.021, 3.246)	0.0421	
		Number of prior non-biologic DMARDs						0.9518
		<= 1	33/261 (12.6)	20/267 (7.5)	1.688	(0.995, 2.864)	0.0522	
		> 1	9/ 94 (9.6)	5/ 85 (5.9)	1.628	(0.568, 4.666)	0.3646	
		Current use of non-biologic DMARDs						0.7731
		Yes	30/279 (10.8)	18/269 (6.7)	1.607	(0.918, 2.813)	0.0968	
		No	12/ 76 (15.8)	7/ 83 (8.4)	1.872	(0.778, 4.508)	0.1619	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative Risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk were calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
SOC: Psychiatric disorders	Week 56	Age						0.4247
		< 65 years	15/304 (4.9)	8/297 (2.7)	1.832	(0.788, 4.256)	0.1593	
		>= 65 - < 75 years	5/ 42 (11.9)	1/ 49 (2.0)	5.833	(0.709, 47.976)	0.1009	
		>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
		Sex						0.0035
		Male	8/156 (5.1)	0/173 (0.0)	18.841	(1.096, 323.765)	0.0430	
		Female	12/199 (6.0)	9/179 (5.0)	1.199	(0.518, 2.779)	0.6716	
		BMI						0.0360
		< 25 kg/m2	5/ 75 (6.7)	0/ 77 (0.0)	11.289	(0.635, 200.666)	0.0988	
		>= 25 kg/m2	15/280 (5.4)	9/275 (3.3)	1.637	(0.729, 3.678)	0.2328	
		Race						0.6990
		White	19/325 (5.8)	8/313 (2.6)	2.287	(1.016, 5.149)	0.0456	
		Non-white	1/ 30 (3.3)	1/ 39 (2.6)	1.300	(0.085, 19.945)	0.8506	
		Geographic region						0.4306
		North America	5/ 61 (8.2)	3/ 63 (4.8)	1.721	(0.430, 6.893)	0.4429	
		Western Europe and Oceania	3/ 44 (6.8)	2/ 34 (5.9)	1.159	(0.205, 6.553)	0.8673	
		Eastern Europe	7/178 (3.9)	1/162 (0.6)	6.371	(0.792, 51.222)	0.0817	
		Latin-America	3/ 39 (7.7)	3/ 52 (5.8)	1.333	(0.284, 6.254)	0.7152	
		Asia	1/ 20 (5.0)	0/ 26 (0.0)	3.857	(0.165, 89.956)	0.4009	
		Other	1/ 13 (7.7)	0/ 15 (0.0)	3.429	(0.152, 77.583)	0.4388	
		Duration of PsA diagnosis						0.8635
		<= 5 years	13/216 (6.0)	6/216 (2.8)	2.167	(0.839, 5.596)	0.1102	
		> 5 - <= 10 years	3/ 68 (4.4)	1/ 81 (1.2)	3.574	(0.380, 33.571)	0.2652	
		> 10 years	4/ 71 (5.6)	2/ 55 (3.6)	1.549	(0.294, 8.152)	0.6053	
		Baseline hsCRP						0.2667
		<= ULN	10/ 89 (11.2)	3/102 (2.9)	3.820	(1.085, 13.448)	0.0369	
		> ULN	10/266 (3.8)	6/250 (2.4)	1.566	(0.578, 4.246)	0.3778	
		Number of prior non-biologic DMARDs						0.7568
		<= 1	14/261 (5.4)	7/267 (2.6)	2.046	(0.839, 4.988)	0.1154	
		> 1	6/ 94 (6.4)	2/ 85 (2.4)	2.713	(0.563, 13.081)	0.2137	
		Current use of non-biologic DMARDs						0.1665
		Yes	18/279 (6.5)	6/269 (2.2)	2.892	(1.166, 7.176)	0.0220	
		No	2/ 76 (2.6)	3/ 83 (3.6)	0.728	(0.125, 4.240)	0.7241	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative Risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk were calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
SOC: Psychiatric disorders - PT:Insomnia	Week 56	Age						0.4247
		< 65 years	6/304 (2.0)	1/297 (0.3)	5.862	(0.710, 48.396)	0.1006	
		>= 65 - < 75 years	5/ 42 (11.9)	0/ 49 (0.0)	12.791	(0.728, 224.738)	0.0814	
		>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
		Sex						0.1918
		Male	6/156 (3.8)	0/173 (0.0)	14.408	(0.818, 253.686)	0.0683	
		Female	5/199 (2.5)	1/179 (0.6)	4.497	(0.530, 38.131)	0.1680	
		BMI						0.4274
		< 25 kg/m2	3/ 75 (4.0)	0/ 77 (0.0)	7.184	(0.377, 136.754)	0.1896	
		>= 25 kg/m2	8/280 (2.9)	1/275 (0.4)	7.857	(0.989, 62.403)	0.0512	
		Race						0.6245
		White	10/325 (3.1)	1/313 (0.3)	9.631	(1.240, 74.793)	0.0303	
		Non-white	1/ 30 (3.3)	0/ 39 (0.0)	3.871	(0.163, 91.796)	0.4021	
		Geographic region						0.8856
		North America	4/ 61 (6.6)	0/ 63 (0.0)	9.290	(0.511, 168.977)	0.1321	
		Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	0/ 34 (0.0)	2.333	(0.098, 55.550)	0.6004	
		Eastern Europe	3/178 (1.7)	1/162 (0.6)	2.730	(0.287, 25.986)	0.3823	
		Latin-America	1/ 39 (2.6)	0/ 52 (0.0)	3.975	(0.166, 95.030)	0.3941	
		Asia	1/ 20 (5.0)	0/ 26 (0.0)	3.857	(0.165, 89.956)	0.4009	
		Other	1/ 13 (7.7)	0/ 15 (0.0)	3.429	(0.152, 77.583)	0.4388	
		Duration of PsA diagnosis						0.8635
		<= 5 years	8/216 (3.7)	0/216 (0.0)	17.000	(0.987, 292.705)	0.0510	
		> 5 - <= 10 years	0/ 68 (0.0)	0/ 81 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
		> 10 years	3/ 71 (4.2)	1/ 55 (1.8)	2.324	(0.248, 21.734)	0.4597	
		Baseline hsCRP						0.1443
		<= ULN	7/ 89 (7.9)	0/102 (0.0)	17.167	(0.994, 296.390)	0.0505	
		> ULN	4/266 (1.5)	1/250 (0.4)	3.759	(0.423, 33.407)	0.2348	
		Number of prior non-biologic DMARDs						0.3773
		<= 1	7/261 (2.7)	1/267 (0.4)	7.161	(0.887, 57.799)	0.0647	
		> 1	4/ 94 (4.3)	0/ 85 (0.0)	8.147	(0.445, 149.133)	0.1573	
		Current use of non-biologic DMARDs						0.6513
		Yes	10/279 (3.6)	1/269 (0.4)	9.642	(1.243, 74.805)	0.0302	
		No	1/ 76 (1.3)	0/ 83 (0.0)	3.273	(0.135, 79.143)	0.4657	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative Risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk were calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT:Psoriasis	Week 56	Age						0.6998
		< 65 years	3/304 (1.0)	11/297 (3.7)	0.266	(0.075, 0.946)	0.0407	
		>= 65 - < 75 years	1/ 42 (2.4)	2/ 49 (4.1)	0.583	(0.055, 6.208)	0.6551	
		>= 75 years	0/ 9 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	(NE, NE)	NE	
		Sex						0.2367
		Male	2/156 (1.3)	3/173 (1.7)	0.739	(0.125, 4.367)	0.7389	
		Female	2/199 (1.0)	10/179 (5.6)	0.180	(0.040, 0.810)	0.0255	
		BMI						0.1177
		< 25 kg/m2	0/ 75 (0.0)	4/ 77 (5.2)	0.114	(0.006, 2.082)	0.1429	
		>= 25 kg/m2	4/280 (1.4)	9/275 (3.3)	0.437	(0.136, 1.401)	0.1635	
		Race						0.0050
		White	2/325 (0.6)	13/313 (4.2)	0.148	(0.034, 0.651)	0.0115	
		Non-white	2/ 30 (6.7)	0/ 39 (0.0)	6.452	(0.321, 129.574)	0.2232	
		Geographic region						0.0808
		North America	0/ 61 (0.0)	4/ 63 (6.3)	0.115	(0.006, 2.086)	0.1434	
		Western Europe and Oceania	1/ 44 (2.3)	2/ 34 (5.9)	0.386	(0.037, 4.085)	0.4293	
		Eastern Europe	0/178 (0.0)	2/162 (1.2)	0.182	(0.009, 3.765)	0.2705	
		Latin-America	1/ 39 (2.6)	2/ 52 (3.8)	0.667	(0.063, 7.091)	0.7368	
		Asia	1/ 20 (5.0)	0/ 26 (0.0)	3.857	(0.165, 89.956)	0.4009	
		Other	1/ 13 (7.7)	3/ 15 (20.0)	0.385	(0.045, 3.262)	0.3810	
		Duration of PsA diagnosis						0.6669
		<= 5 years	3/216 (1.4)	9/216 (4.2)	0.333	(0.091, 1.215)	0.0958	
		> 5 - <= 10 years	1/ 68 (1.5)	3/ 81 (3.7)	0.397	(0.042, 3.730)	0.4190	
		> 10 years	0/ 71 (0.0)	1/ 55 (1.8)	0.259	(0.011, 6.244)	0.4056	
		Baseline hsCRP						0.9446
		<= ULN	1/ 89 (1.1)	4/102 (3.9)	0.287	(0.033, 2.516)	0.2595	
		> ULN	3/266 (1.1)	9/250 (3.6)	0.313	(0.086, 1.144)	0.0790	
		Number of prior non-biologic DMARDs						0.2031
		<= 1	2/261 (0.8)	11/267 (4.1)	0.186	(0.042, 0.831)	0.0276	
		> 1	2/ 94 (2.1)	2/ 85 (2.4)	0.904	(0.130, 6.279)	0.9189	
		Current use of non-biologic DMARDs						0.2278
		Yes	3/279 (1.1)	5/269 (1.9)	0.578	(0.140, 2.397)	0.4505	
		No	1/ 76 (1.3)	8/ 83 (9.6)	0.137	(0.017, 1.066)	0.0576	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative Risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk were calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.1.1
Summary of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit	Subgroup Level	ABT-494 15 mg QD(N=355) n/N[s](%)	ADA 40 mg EOW(N=352) n/N[s](%)	Unstratified Analysis Relative Risk	(95% CI)	p-Value	Interaction p-Value
SOC: Vascular disorders - PT:Hypertension	Week 56	Age						NE
		< 65 years	19/304 (6.3)	12/297 (4.0)	1.547	(0.764, 3.130)	0.2251	
		>= 65 - < 75 years	4/ 42 (9.5)	0/ 49 (0.0)	10.465	(0.580, 188.899)	0.1117	
		>= 75 years	1/ 9 (11.1)	0/ 6 (0.0)	2.100	(0.099, 44.404)	0.6337	
		Sex						0.7648
		Male	10/156 (6.4)	5/173 (2.9)	2.218	(0.775, 6.348)	0.1376	
		Female	14/199 (7.0)	7/179 (3.9)	1.799	(0.743, 4.357)	0.1932	
		BMI						0.4837
		< 25 kg/m2	2/ 75 (2.7)	2/ 77 (2.6)	1.027	(0.148, 7.102)	0.9787	
		>= 25 kg/m2	22/280 (7.9)	10/275 (3.6)	2.161	(1.043, 4.478)	0.0383	
		Race						0.8083
		White	22/325 (6.8)	11/313 (3.5)	1.926	(0.950, 3.906)	0.0691	
		Non-white	2/ 30 (6.7)	1/ 39 (2.6)	2.600	(0.247, 27.339)	0.4260	
		Geographic region						0.6259
		North America	5/ 61 (8.2)	2/ 63 (3.2)	2.582	(0.520, 12.809)	0.2457	
		Western Europe and Oceania	5/ 44 (11.4)	1/ 34 (2.9)	3.864	(0.473, 31.547)	0.2071	
		Eastern Europe	7/178 (3.9)	5/162 (3.1)	1.274	(0.413, 3.935)	0.6737	
		Latin-America	3/ 39 (7.7)	2/ 52 (3.8)	2.000	(0.351, 11.399)	0.4350	
		Asia	2/ 20 (10.0)	0/ 26 (0.0)	6.429	(0.326, 126.860)	0.2214	
		Other	2/ 13 (15.4)	2/ 15 (13.3)	1.154	(0.188, 7.077)	0.8771	
		Duration of PsA diagnosis						0.6731
		<= 5 years	13/216 (6.0)	6/216 (2.8)	2.167	(0.839, 5.596)	0.1102	
		> 5 - <= 10 years	6/ 68 (8.8)	6/ 81 (7.4)	1.191	(0.403, 3.524)	0.7519	
		> 10 years	5/ 71 (7.0)	0/ 55 (0.0)	8.556	(0.483, 151.487)	0.1432	
		Baseline hsCRP						0.0425
		<= ULN	4/ 89 (4.5)	0/102 (0.0)	10.300	(0.562, 188.702)	0.1160	
		> ULN	20/266 (7.5)	12/250 (4.8)	1.566	(0.782, 3.137)	0.2053	
		Number of prior non-biologic DMARDs						0.8776
		<= 1	18/261 (6.9)	9/267 (3.4)	2.046	(0.936, 4.471)	0.0727	
		> 1	6/ 94 (6.4)	3/ 85 (3.5)	1.809	(0.467, 7.008)	0.3912	
		Current use of non-biologic DMARDs						0.1554
		Yes	18/279 (6.5)	11/269 (4.1)	1.578	(0.759, 3.278)	0.2216	
		No	6/ 76 (7.9)	1/ 83 (1.2)	6.553	(0.807, 53.190)	0.0785	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative Risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk were calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.2
Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

!!! There are no Observations for this Report !!!

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.2.1
Summary of Frequent Serious Adverse Evenst by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

!!! There are no Observations for this Report !!!

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative Risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk were calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.3
Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm)
(Safety Analysis Set)

SOC/PT	Up to Visit		ABT-494 15 mg QD (N=355)	ADA 40 mg EOW (N=352)
SOC: Infections and infestations	Week 56	Number of subjects with events, n (%)	13 (3.7)	9 (2.6)
		Unstratified Analysis		
		Odds Ratio	1.449	
		95% CI	0.611, 3.434	
		p-value	0.3999	
		Relative Risk	1.432	
		95% CI	0.620, 3.308	
		p-value	0.4002	
		Risk Difference	0.011	
		95% CI	-0.015, 0.03	
		p-value	0.3969	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were constructed using normal approximation (Wald). P-values for Odds Ratio, Relative Risk, Risk Difference were calculated using Wald test.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020

Upadacitinib (M15-572) - (Date of datacut: 24JUL2020) Final
Label population
Table 3.3.3.1
Summary of Frequent Adverse Events of CTCAE Grade >=3 by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis
(Safety Analysis Set)

!!! There are no Observations for this Report !!!

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs).
TEAE is defined as an adverse event with an onset date that is after the first dose of study drug, and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib and 70 days after the last dose of adalimumab.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
N: Number of subjects, n: Number of subjects with event, N[s]: Number of subjects in subgroup, CI: Confidence Interval, NE: Not estimable
Relative Risk was constructed using proc freq. In case of zero frequencies 0.5 is added to every cell as correction.
95% CI for Relative Risk was constructed using normal approximation (Wald). P-values for Relative Risk were calculated using Wald test.
p-Value for interaction from a generalized linear model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as covariates with log-link.
AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Clinical Data Cutoff Date: 24JUL2020 Snapshot: P Date of Table Generation: 27NOV2020