

デュークラバシチニブ(ソーティクツ)に関する
公的分析の結果

[第 1.0 版 2024 年 2 月 2 日]

【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	5
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	7
1.1 評価結果の概要.....	7
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	16
1.3 公的分析における参考事項.....	16
2. 追加的有用性の評価.....	20
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	20
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン.....	20
2.1.2 実施の流れ.....	21
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	21
2.1.4 使用したデータベース	22
2.1.5 使用した検索式	22
2.1.6 検索結果	36
2.1.7 臨床試験の概要	37
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	43
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】.....	45
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	46
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	47
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】.....	50
3. 費用対効果の評価	51
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....	51
3.1.1 分析対象集団(a)におけるリサンキズマブと比較した費用効果分析の概要 ...	51
3.1.2 分析対象集団(b)におけるアプレミラストと比較した費用効果分析の概要 ...	51
3.1.3 分析対象集団(b)におけるアプレミラストと比較した費用効果分析に対する見解	55
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	58
3.3 実施が必要な再分析の概要	59
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	59
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの).....	59
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容.....	60
3.4.1 QOL 値	60
【具体的な再分析の内容】.....	60

3.4.2 BSC の費用	62
【具体的な再分析の内容】	62
4. 分析結果	64
4.1 再分析における基本分析の結果	64
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比.....	64
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移	66
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因 .	66
4.2 再分析における感度分析の結果	67
4.3 シナリオ分析の結果	69
4.4 分析結果の解釈.....	70
4.5 価格調整率の重み.....	72
4.5.1 製造販売業者の推計.....	72
4.5.2 公的分析の推計	72
5. 参考分析	73
5.1 分析対象集団(a)の費用効果分析について	73
5.2 投与方法による disutility について	73
6. 参考文献	75
7. 参考資料	78
7.1 NDB 解析	78
7.1.1 入院割合の推計	78
7.1.2 患者割合の推計	78
7.2 SR で特定した文献一覧	84

【略語表】

略語	正式表記
BSA	Body Surface Area
BSC	Best Supportive Care
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Confidence Interval
CrI	Credible Interval
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DPC	Diagnosis Procedure Combination
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MA	Meta-Analysis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PGA	Physician's Global Assessment
PRO	Patient Reported Outcome
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial
SMC	Scottish Medicines Agency
SW	south-west
sPGA	static Physician's Global Assessment
TYK2	Tyrosine kinase 2

0. 分析枠組み

対象品目名は「デュークラバシチニブ(ソーティクツ錠 6 mg)」で、製造販売業者はブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社である。デュークラバシチニブは既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を効能又は効果とする TYK2 阻害剤であり、光線療法を含む既存の全身療法(生物学的製剤を除く)等で十分な効果が得られず皮疹が対表面積の 10%以上に及ぶ患者や難治性の皮疹又は膿疱を有する患者に投与される。2022 年 11 月 9 日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測は 225 億円で、費用対効果評価の区分は H1(市場規模が 100 億円以上)に該当する。分析枠組みは、2023 年 2 月 24 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団 (複数可)	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬 (a)(b)をそれぞれ対象とする。 (a) 全身療法終了後、既存の生物学的製剤を使用していない患者 (b) 全身療法歴のない患者
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	<ul style="list-style-type: none"> ● デュークラバシチニブは全身療法等で十分な効果が得られない患者のうち、生物学的製剤の治療歴のないものに使用されることが想定される。一方で、一部は既存の全身療法歴のない患者に使用される可能性がある。 ● 膿疱性乾癬と乾癬性紅皮症は、乾癬全体に占める割合が 2%程度と小さく、エビデンスも限られているため分析対象集団から除外する。
比較対照技術名	(a) イキセキズマブ、リサンキズマブ、ビメキズマブのうち最も安価なもの(評価対象技術:デュークラバシチニブ。ただし、デュークラバシチニブの効果不十分な場合は上記の生物学的製剤に切り替える。) (b) アプレミラスト
比較対照技術を選定した理由	分析対象集団(a): <ul style="list-style-type: none"> ● 生物学的製剤の選択基準について、「乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス(2022 年版)」では、「尋常性乾癬における各生物学的製剤の選択方法として、世界的に確立された基準は存在しない。」とある。 ● Sbidian ら(2022.5)が実施した生物学的製剤を含む全身療法のネットワークメタアナリシス[1]によると、インフリキシマブ、イキセキズマブ、リサンキズマブ、ビメキズマブは他の生物学的製剤と比較して効果が高く、また、これらの 4 剤の間には有効性の違いは見られないと報告されている。

	<ul style="list-style-type: none"> ● インフリキシマブについては関節症状のある患者に限定して使用されやすいことから比較対照からは除外する。 <p>分析対象集団(b):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 既存の全身療法のうち、アプレミラストが有効性・安全性の観点から最も優れると考えられるため。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	(該当せず)

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関におけるデュークラバシチニブの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表 1-1-1、表 1-1-2 に要約した。

次に公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術の費用対効果評価の詳細を表 1-1-3-1~表 1-1-3-4 に要約し、製造販売業者の報告内容との比較を行った。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨(https://www.nice.org.uk/guidance/ta907) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 条件付き推奨(PASI スコアが 10 以上、DLQI スコアが 10 以上、かつシクロスポリン、メトレキサート、光線療法を含む他の全身療法が無効であるか、これらの治療法が禁忌又は忍容性がない場合、commercial arrangement にしたがってデュークラバシチニブを提供) ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> ・ その他(評価スケジュール待ち) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 条件付き推奨(標準的な全身療法(シクロスポリン、メトレキサート、光線療法を含む)に反応しなかった患者、これらの治療に不耐性の患者、又は禁忌の患者、PAS の承認)
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR: 評価中 ・ ASMR: 評価中 ・ 効率性評価: 未実施 	左記に同じ
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> ・ その他(評価継続中) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ No additional benefit
カナダ	CADTH	<ul style="list-style-type: none"> ・ その他(評価継続中) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 非推奨
オーストラリア	PBAC	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨 <p>(https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/deucravacitinib-sotyktu-PSD-November-2022)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 条件付き推奨(デュークラバシチニブによる治療を開始する前にメトレキサートによる少なくとも 6 週間の治療後十分な奏効が得られていないこと、メトレキサートに対する重篤な不耐性又は毒性を示す患者であること、乾癬に対して、

			(i)生物学的製剤、(ii)シクロスポリン、(iii)アプレミラストのそれぞれによる PBS 助成による治療を同時に受けていないこと、など)
--	--	--	--

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり	左記に同じ
	SMC	評価中	あり
フランス	HAS	評価中	左記に同じ
カナダ	CADTH	評価中	あり
オーストラリア	PBAC	あり	左記に同じ

表 1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta907	
評価対象技術	デュークラバシチニブ	左記に同じ
評価結果	推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	該当なし	PASI スコアが 10 以上、DLQI スコアが 10 以上、かつシクロスポリン、メトレキサート、光線療法を含む他の全身療法が無効であるか、これらの治療法が禁忌又は忍容性がない場合、commercial arrangement にしたがってデュークラバシチニブを提供
評価対象疾患	中等症から重症の尋常性乾癬	左記に同じ
使用方法	経口	6 mg を 1 日 1 回経口投与
比較対照	<p>生物学的製剤以外の全身療法又は光線療法が適切である場合:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 生物学的製剤以外の全身療法(メトレキサート、シクロスポリン、及びアシトレチンなど) ● ソラレン併用の有無に関わらない光線療法 <p>重症又は非常に重症な乾癬[PASI の総スコアが 10 以上、及び DLQI が 10 超]で、生物学的製剤以外の全身療法(メトレキサ</p>	左記に同じ

	<p>ート、シクロスポリン、及びアシトレチンなど)及び光線療法で十分な効果が得られない、忍容性がない、又は禁忌である患者:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TNF-α 阻害薬[アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ(PASI 総スコアが 20 以上、かつ DLQI が 18 超の非常に重症の尋常性乾癬の場合)及びセルトリズマブペゴル] ● IL-17 ファミリー阻害薬又は IL-17 受容体阻害薬(プロダルマブ、イクセキズマブ、セクキヌマブ、及びビメキズマブ) ● IL-23 阻害薬(グセルクマブ、チルヅラキズマブ、及びリサンキズマブ) ● IL-12/IL-23 阻害薬(ウステキヌマブ) ● アプレミラスト ● フマル酸ジメチル ● BSC 	
<p>主要な増分費用効果比の値</p>	<p>Over the £20,000 to £30,000 per QALY lost range</p>	<p>dominated (vs. アダリムマブ、ビメキズマブ、チルドラキズマブ)</p> <p>below the £20,000 to £30,000/QALY gained (vs. アプレミラスト、フマル酸ジメチル)</p> <p>above the £20,000 to £30,000/QALY lost (vs. 他の生物学的製剤)</p>

表 1-1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
--	--------	------

国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果の URL など	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/deucravacitinib-sotyktu-full-smc2581/	
評価対象技術	NA	デュークラバシチニブ
評価結果	NA	条件付き推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	NA	標準的な全身療法(シクロスポリン、メトトレキサート、光線療法を含む)に反応しなかった患者、これらの治療に不耐性の患者、又は禁忌の患者、PAS の承認
評価対象疾患	NA	中等症から重症の尋常性乾癬
使用方法	NA	6 mg を 1 日 1 回経口投与
比較対照	NA	アプレミラスト、フマル酸ジメチル、アダリムマブ、ビメキズマブ、プロダルマブ、エタネルセプト、グセルクマブ、イクセキズマブ、リサンキズマブ、チルドラキズマブ、ウステキヌマブ、セルトリズマブペゴル、セクキヌマブ
主要な 増分費用効果比の値	NA	£20,946 (vs. アプレミラスト) £54,937 (vs. フマル酸ジメチル) £11,641 (vs. エタネルセプト) Dominated (vs. アダリムマブ) SW quadrant: £146,205 (vs. ビメキズマブ) SW quadrant: £159,676 (vs. プロダルマブ) SW quadrant: £41,104 (vs. セルトリズマブペゴル) SW quadrant: £135,722 (vs. グセルクマブ)

		SW quadrant: £132,455 (vs. イキセキズマブ) SW quadrant: £130,931 (vs. リサンキズマブ) SW quadrant: £116,380 (vs. セクキヌマブ) SW quadrant: £98,625 (vs. チルドラキズマブ) SW quadrant: £62,205 (vs. ウステキヌマブ)
--	--	---

表 1-1-3-3 カナダ(CADTH)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CADTH	
評価結果の URL など	https://www.cadth.ca/deucravacitinib	
評価対象技術	NA	デュークラバシチニブ
評価結果	NA	非推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	NA	-
評価対象疾患	NA	中等症から重症の尋常性乾癬
使用方法	NA	6 mg を 1 日 1 回経口投与
比較対照	NA	アダリムマブ、アプレミラスト、ビメキズマブ、プロダルマブ、セルトリズマブペゴル、エタネルセプト、グセルクマブ、インフリキシマブ、イキセキズマブ、リザンキズマブ、セクキヌマブ、チルドラキズマブ、ウステキヌマブ
主要な	NA	fewer QALYs (アプレミラスト、エタネルセプト以外の比較)

増分費用効果比の値		対照) Dominated (vs. アダリムマブ, 増分コスト: \$5,512, 削減 QALY:0.027)
-----------	--	---

表 1-1-3-4 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果の URL など	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/deucravacitinib-sotyktu-PSD-November-2022	
評価対象技術	デュークラバシチニブ	左記に同じ
評価結果	推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	該当なし	デュークラバシチニブによる治療を開始する前にメトトレキサートによる少なくとも 6 週間の治療後十分な奏効が得られていないこと、メトトレキサートに対する重篤な不耐性又は毒性を示す患者であること、乾癬に対して、(i)生物学的製剤、(ii)シクロスポリン、(iii)アプレミラストのそれぞれによる PBS 助成による治療を同時に受けていないこと、など。
評価対象疾患	重症の尋常性乾癬	左記に同じ
使用方法	経口	6 mg を 1 日 1 回経口投与
比較対照	アプレミラスト	左記に同じ

主要な 増分費用効果比の値	\$25,000 to < \$35,000/QALY gained	\$30,000 to \$45,000/QALY
------------------	------------------------------------	---------------------------

1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関の評価報告について、公的分析におけるレビューの結果、両者の見解はおおむね一致していた。しかしながら、下記の相違点があった。

- 製造販売業者は、NICE 及び PBAC の評価結果を「推奨」としていたが、いずれも「条件付き推奨」であった。
- IQWiG では 2023 年 7 月に評価結果が公表されていた。

SMC 及び CADTH に関しては、製造販売業者の報告書提出後に評価結果が公表されたため、公的分析では本報告書にそれらの情報を追加した。

1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関の評程における指摘等を検討し、本公的分析の参考となりうる事項を以下に整理した。

<NICE>[2]

- 製造販売業者は、84 の臨床試験を用いた NMA を実施し、3 つの時点(10~16 週、24~28 週、44~60 週)でのデュークラバシチニブの PASI 達成割合を複数の比較対照技術と比較した。デュークラバシチニブの PASI 75 達成割合は、エタネルセプト、アプレミラスト、フマル酸ジメチルの達成割合より高かった。しかし、アダリムマブを含む他の生物学的治療と比較すると、デュークラバシチニブの PASI 75 達成割合は同等もしくは低いと判断された。委員会は、デュークラバシチニブは非生物学的治療よりも有効であるが、生物学的治療と同等かそれ以下であると結論づけた。
- 製造販売業者は、PASI スコアに基づいた健康状態を有するマルコフモデルを作成し、四次治療(外用療法、光線療法、非生物学的全身療法の後)と BSC の間に、3 つの治療選択肢の順序を含めた。この構成は、過去の評価と一致すると指摘された。
- 本評価で用いている POETYK-PSO 試験のベースラインの QOL 値は、尋常性乾癬の過去の試験の値よりも高く、PASI 閾値間(例えば PASI 50 から PASI 75 まで)の QOL 値の改善が以前の評価よりも小さく天井効果が生じていると指摘された。本試験と過去の類似の評価における違いの理由として、試験集団間のベースライン特性の違いを示している可能性が述べられた一方、POETYK-PSO 試験の QOL 値が高いことの根拠となる違いは特定されなかった。製造販売業者は、NICE の過去の評価との整合性をとるため当該試験の QOL 値を他の 2 つの臨床試験のそれとプールすることを提案し、この手法は受け入れられた。

- BSC は非全身療法をひとまとめにしたものと定義される。BSC の費用推計においては、入院、外来受診、重症患者入院、事故救急受診、日帰り入院、光線療法が考慮されている。
- 14 の比較対照技術と比較された。アダリムマブ、ビメキズマブ、チルドラキズマブに対してデュークラバシチニブは dominated であった。アプレミラスト、フマル酸ジメチルと比較した場合、ICER は 1QALY の獲得あたり£20,000~£30,000 を下回った。加えて、デュークラバシチニブは他のほとんどの生物学的治療よりも効果が低いが、費用も低いことが確認された。これらの ICER は、1QALY の損失あたり£20,000~£30,000 の範囲を超えていたため、デュークラバシチニブはほとんどの生物学的治療と比較して費用対効果が高いと考えられた。
- NICE のガイドラインでは、関連する比較対照技術と比較して、より低い費用でより少ない健康上の利益をもたらす技術(すなわち、費用対効果平面の SW quadrant に位置する技術)については、費用対効果の検討は、1QALY 当たり£20,000~£30,000 という通常の費用対効果レベルを考慮すべきとされている[3]。

<SMC>[4]

- 製造販売業者は、84 の臨床試験を用いた NMA を実施し短期(10~16 週)、中期(24~28 週)、長期(44~60 週)でのデュークラバシチニブの PASI 達成割合(PASI 50~PASI 100)を 14 の比較対照技術と比較した。デュークラバシチニブの短期での PASI 75 達成割合は、アプレミラスト、フマル酸ジメチル、エタネルセプト(25 mg 週 2 回及び 50 mg 週 1 回)に対して有意に効果が高かった一方、チルドラキズマブ(100 mg)、エタネルセプト(50 mg 週 2 回)に対しては有意な差は示さなかった。他の薬剤に関しては、デュークラバシチニブは有意に効果が低かった。中期、長期の解析においても同様の結果が観察された。
- 費用効果分析においては、マルコフモデルが採用された。患者は PASI 達成割合に応じて現在の治療に留まるもしくは次治療に移行し、三次治療が中止された後は BSC に移行した。
- 費用効果分析に用いられた QOL 値は、POETYK-PSO-1 試験及び POETYK-PSO-2 試験で収集された EQ-5D-3L のプールデータと NICE の過去の評価で用いられた QOL 値を組み合わせたものであった。
- 当該薬剤の費用においては、PAS 下での単純な値引きが適用されている。
- デュークラバシチニブは、アプレミラスト、フマル酸ジメチル、エタネルセプトとの比較において、ICER がそれぞれ£20,946/QALY gained、£54,937/QALY gained、£11,641/QALY gained となった。アダリムマブとの比較では dominated となった。残りの比較対照技術との費用対効果は、SW quadrant に位置するという結果となった。これは、デュークラバシチニブの治療シーケンスが比較対照技術の治療シーケンスよりも総費用が低い一方で健康アウトカムは悪化すると推定されたことを意味する。このような場合では、ICER が大きいほど予測される健康損失に対する節約効果が高いと判断される。

<IQWiG>[5]

- 分析対象集団として、中等症から重症の尋常性乾癬で、初回全身療法において既存治療が適応とならない患者、及び全身療法に対して十分な効果が得られない、又は忍容性の無い患者が考慮された。比較対照技術は、前者ではアダリムマブ、ビメキズマブ、グセルクマブ、イクセキズマブ、セクキヌマブ、後者ではアダリムマブ、ビメキズマブ、プロダルマブ、グセルクマブ、インフリキシマブ、イクセキズマブ、リサンキズマブ、セクキヌマブ、ウステキヌマブであった。
- デュークラバシチニブの臨床試験においては、アプレミラスト及びプラセボが比較対照技術として用いられており、本評価で定義された適切な比較対照技術にこれらは含まれていなかった。
- したがって、適切な比較対照技術と比較したデュークラバシチニブの有効性を評価するデータは存在せず、本評価で定義された何れのリサーチクエスションにおいても、追加的有効性は証明されていないと判断された。

<CADTH>[6]

- POETYK-PSO-1 試験及び POETYK-PSO-2 試験において、デュークラバシチニブはアプレミラスト及びプラセボと比較して、16 週時点での皮膚クリアランスの統計学的に有意な改善と関連することが示された。しかし、カナダの治療状況におけるこれらの結果の臨床的妥当性は不明であると指摘された。
- 臨床専門家の意見によれば、臨床試験では PASI 75 が臨床的に意義のある奏効閾値として認められているが、利用可能な生物学的製剤は、臨床現場では PASI 90 又は PASI 100 を達成することが期待されている。加えて、臨床試験の患者は、必ずしも従来の治療法で効果不十分であったわけではなく、試験で示された治療成績が先進治療の臨床状況に外挿できるかどうかは不確実であった。
- 新規 IL-17 及び IL-23 生物学的製剤とデュークラバシチニブを比較した直接的なエビデンスはなく、製造販売業者による NMA から得られた間接的なエビデンスによると、デュークラバシチニブはカナダで保険償還されている複数の生物学的製剤(IL-17 及び IL-23 生物学的製剤を含む)と比較して、皮膚の改善効果が低いことが示唆された。
- デュークラバシチニブが他の利用可能な治療法では対応できないニーズを満たすことを示す十分なエビデンスはないと結論づけられた。
- 製造販売業者は、PASI スコアのカテゴリーに基づいた健康状態を有するマルコフモデルを用いて費用効果分析を実施した。患者は三次治療まで治療を受けると仮定され、一次治療においてはデュークラバシチニブもしくは各比較対照技術、二次治療では「生物学的製剤バスケット」(一次治療で使用された薬剤、アプレミラスト、デュークラバシチニブを除く比較対照技術で構成)、三次治療では BSC(アシトレチン、シクロスポリン、メトトレキサートといった経

口全身治療薬)の治療をそれぞれ受けるとした。分析期間は10年であった。

- デュークラバシチニブは、現在保険償還されているほとんどの生物学的製剤よりも治療年あたりのコストが低いため、その使用はより高価な治療を代替し、短期的にはコスト削減につながる可能性が高い。しかし、NMAの結果により有効性が低いことが示唆されるため、デュークラバシチニブの使用は、より高価でより有効な治療法の使用を防ぐというよりむしろ遅らせる可能性が高いと指摘された。
- モデルで使用されたQOL値は、NICEの過去のイクセキズマブの評価で使用された値及びビメキズマブのCADTHレビューで使用された値に基づいて算出された。

<PBAC>[7]

- 費用効果分析では、初回治療(本剤及び比較対照技術であるアプレミラスト)及び次治療(生物学的製剤)の治療効果(PASI達成割合)、治療中止(BSC)、死亡率で構成されるマルコフモデルが用いられた。各治療ラインでは、PASI達成割合(PASI 50~100)で定義される健康状態が存在する。ベースケースの分析期間は5年であった。
- ベースケースのQOL値は、Zugら[8]から引用した値が用いられた。文献値が用いられた理由として、以前、尋常性乾癬に適応がある生物学的製剤の費用対効果のレビューで考慮され、PBACがこれを受け入れていたことが挙げられた。
- 一方、POETYK試験ではEQ-5Dのデータが収集されていた。PBACガイドライン[9]では、QOL値の信頼性と妥当性に重大な懸念がない場合、臨床試験ベースのQOL値を優先すると述べられている。したがって、POETYK試験のEQ-5DデータがQOL値のソースとしてより適切であると考えられた。POETYK試験のデータを用いることで、ICERは510%増加した(\$155,000~\$255,000)。PBACは、POETYK試験で収集されたQOL値がデュークラバシチニブの費用対効果を検討するためのより信頼できるエビデンスとなると考え、これを用いたICERを改訂されたベースケースとした。
- デュークラバシチニブの臨床的位置付けが比較対照技術とされたアプレミラストと同列にあるのか不明であったため、臨床専門家に対して助言を追加で求めるため、一度推奨が延期された。
- その後、製造販売業者より、価格の値下げなどが考慮された改訂案が提出された。
- デュークラバシチニブが実臨床においてどのように使用されるかについては依然不確実ではあるが、全体として提案された臨床的位置づけは妥当であると判断された。
- 製造販売業者はQOL値としてZugら[8]から引用した値を用いており、PBACは臨床試験で取得されたQOL値を使用することが適切であると再度主張した。改訂された経済モデル及び改定された薬剤価格を用いた場合でも、ICERは依然として高く、費用対効果を確保するためには更に約4%の値下げが必要であると助言された。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析は、デュークラバシチニブの追加的有用性を検討するために、表 2-1-1 に示すリサーチクエスションに基づく RCT のシステマティックレビューを実施した。

対象集団は、中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人(18 歳以上)で、全身療法の対象患者とした。介入は日本において尋常性乾癬に適応がある非生物学的製剤 4 剤(デュークラバシチニブ、アプレミラスト、メトトレキサート、シクロスポリン)、生物学的製剤 11 剤(リサンキズマブ、チルドラキズマブ、グセルクマブ、ビメキズマブ、プロダルマブ、イクセキズマブ、セクキヌマブ、セルトリズマブペゴル、アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ)とし、比較対照はプラセボ、上記治療のいずれかと設定した。アウトカムは PASI 50、75、90、100 達成割合とし、検索期間は 2023 年 11 月 1 日までの全期間とした。

表 2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション

項目	内容
対象集団	中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人(18 歳以上)で、全身療法の対象患者
介入	・ 非生物学的製剤(デュークラバシチニブ 6 mg OD、アプレミラスト 30 mg BID、メトトレキサート 7.5 mg~15 mg、シクロスポリン 2.5 mg~5 mg/kg/日) ・ 生物学的製剤(リサンキズマブ 150 mg Q12W 又は 75 mg Q12W、チルドラキズマブ 100 mg Q12W、グセルクマブ 100 mg Q8W、ビメキズマブ 320 mg Q8W 又は 320 mg Q4W、プロダルマブ 210 mg Q2W、イクセキズマブ 80 mg Q4W 又は 80 mg Q2W、セクキヌマブ 150 mg 又は 300 mg Q4W、セルトリズマブペゴル 400 mg 又は 200 mg Q2W(負荷用量 400 mg)、アダリムマブ 40 mg EOW(負荷用量 80 mg)、インフリキシマブ 5 mg/kg Q8W、ウステキヌマブ 45 mg 又は 90 mg Q12Wc)
比較対照	プラセボ、上記治療のいずれか
アウトカム	PASI 50、75、90、100 達成割合
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2023 年 11 月 1 日までの全期間

2.1.2 実施の流れ

デュークラバシチニブの追加的有用性の評価にあたり、リサーチクエスチョンに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献及び RCT を特定する作業から成り、8名の独立したレビュアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表 2-1-3)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビュアー間の判定結果の不一致等は、レビュアー間の協議により解消された。特定された RCT の概要を要約し、表 2-1-7-1、表 2-1-7-2 に結果をまとめた。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

システマティックレビューの主な適格基準を表 2-1-3 に示す。

表 2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人(18歳以上)で、全身療法の対象患者	<ul style="list-style-type: none"> ・重症度が中等症から重症以外の尋常性乾癬を有する患者を対象とした試験 ・小児患者を対象とした試験 ・乾癬性関節炎や膿疱性乾癬の治療に焦点を当てた試験
介入	<ul style="list-style-type: none"> ・非生物学的製剤(デュークラバシチニブ 6 mg OD、アプレミラスト 30 mg BID、メトトレキサート 7.5 mg~15 mg、シクロスポリン 2.5 mg~5 mg/kg/日) ・生物学的製剤(リサンキズマブ 150 mg Q12W 又は 75 mg Q12W、チルドラキズマブ 100 mg Q12W、グセルクマブ 100 mg Q8W、ビメキズマブ 320 mg Q8W 又は 320 mg Q4W、プロダルマブ 210 mg Q2W、イキセキズマブ 80 mg Q4W 又は 80 mg Q2W、セクキヌマブ 150 mg 又は 300 mg Q4W、セルトリズマブペゴル 	<ul style="list-style-type: none"> ・左記薬剤が含まれない試験 ・バイオシミラーに関する試験 ・複数薬剤治療と単剤治療を比較する試験 ・複数薬剤の併用を報告している試験 ・同一薬剤の用量や投与スケジュールを比較する試験 ・薬剤の用量が指定用量と異なる試験

	400 mg 又は 200 mg Q2W(負荷用量 400 mg)、アダリムマブ 40 mg EOW(負荷用量 80 mg)、インフリキシマブ 5 mg/kg Q8W、ウステキヌマブ 45 mg 又は 90 mg Q12Wc)	
比較対照	プラセボ、上記治療のいずれか	
アウトカム	10~16 週、24~28 週、44~60 週時点の PASI 50、75、90、100 達成割合	<ul style="list-style-type: none"> ・ 臓器別 PASI 及び臓器別 PGA(爪特異的 PGA、頭皮特異的 PGA など) ・ 治験担当医師による全般評価(IGA) ・ 左記期間以外で有効性評価を行っている研究 ・ 左記評価指標の結果が報告されていない研究
研究デザイン	RCT	<ul style="list-style-type: none"> ・ 単群試験又は比較対照群が設定されていない研究 ・ 観察研究 ・ 第 I 相試験 ・ SR、MA、NMA
文献の種類	原著論文	学会抄録
言語	日本語又は英語で記述された研究	左記の言語以外

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- PubMed
- Embase
- Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
- APA PsycINFO
- 医中誌 web

2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステマティックレビューにおいて、各データベースの検索で使用した検索式を表 2-1-5-1~表 2-1-5-5 に示す。

表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式

検索日:2023 年 11 月 1 日

通番	検索式	結果数
#1	"Psoriasis"[Mesh:NoExp] OR psoria*[tiab]	66,653
#2	"deucravacitinib" [Supplementary Concept] OR deucravacitinib[tw] OR "bms 986165"[tiab] OR "bms986165"[tiab] OR sotyktu[tiab]	102
#3	"apremilast" [Supplementary Concept] OR apremilast[tiab] OR otezla[tiab] OR "cc 10004"[tiab] OR cc10004[tiab]	1,121
#4	"Methotrexate"[Mesh] OR methotrexate*[tiab] OR amethopterin[tiab] OR mexate[tiab]	61,153
#5	"Cyclosporine"[Mesh] OR "Cyclosporine"[tiab] OR "Cyclosporin"[tiab] OR Ciclosporin[tiab]	60,198
#6	"Adalimumab"[Mesh] OR adalimumab*[tw] OR d2e7[tiab] OR humira[tiab]	11,259
#7	"Infliximab"[Mesh] OR infliximab[tiab] OR "monoclonal antibody ca2"[tiab:~0] OR remicade[tiab] OR inflectra[tiab] OR renflexis[tiab]	17,934
#8	"Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "certolizumab*" [tiab] OR cimzia[tiab] OR "cdp 870"[tiab] OR cdp870[tiab]	1,632
#9	"Ustekinumab"[Mesh] OR ustekinumab[tiab] OR stelara[tiab] OR "cnto 1275"[tiab] OR "cnto1275"[tiab]	3,287
#10	"secukinumab" [Supplementary Concept] OR secukinumab[tiab] OR cosentyx[tiab] OR "ain 457"[tiab] OR "ain457"[tiab]	2,041
#11	"brodalumab" [Supplementary Concept] OR "brodalumab"[tiab] OR "siliq"[tiab] OR kyntheum[tiab] OR "khk 4827"[tiab] OR "khk4827"[tiab] OR "amg 827"[tiab] OR "amg827"[tiab]	550
#12	"ixekizumab" [Supplementary Concept] OR ixekizumab[tiab] OR taltz[tiab] OR "ly2439821"[tiab] OR "ly 2439821"[tiab]	1,049

#13	"risankizumab" [Supplementary Concept] OR "risankizumab"[tiab] OR "abbv 066"[tiab] OR "abbv066"[tiab] OR skyrizi[tiab] OR "BI655066"[tiab] OR "BI 655066"[tiab]	427
#14	"bimekizumab" [Supplementary Concept] OR "bimekizumab"[tiab] OR "UCB4940"[tiab] OR "UCB 4940"[tiab:~0]	141
#15	"guselkumab" [Supplementary Concept] OR guselkumab[tiab] OR tremfya[tiab] OR "CNTO 1959"[tiab] OR "CNTO1959"[tiab]	634
#16	"tildrakizumab" [Supplementary Concept] OR tildrakizumab[tiab] OR Ilumya[tiab] OR Ilumetri[tiab] OR "SCH 900222"[tiab] OR "MK3222"[tiab] OR "MK 3222"[tiab]	277
#17	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	142,895
#18	#1 AND #17	11,797
#19	"Severity of Illness Index"[Mesh] OR ("PASI 50"[tiab:~1] OR "PASI50"[tiab] OR "PASI 75"[tiab:~1] OR "PASI75"[tiab] OR "PASI 90"[tiab:~1] OR "PASI90"[tiab] OR "PASI 100"[tiab:~1] OR "PASI100"[tiab]) OR "Illness Index Severities"[Title/Abstract] OR "Illness Index Severity"[Title/Abstract] OR "Severity of Illness Index"[Title/Abstract] OR "Psoriasis Area Severity Index"[Title/Abstract:~1]	284,047
#20	#18 AND #20	2,873
#21	randomized controlled trial [pt]	603,028
#22	controlled clinical trial [pt]	693,544
#23	randomized [tiab]	679,727
#24	placebo [tiab]	249,627
#25	clinical trials as topic [mesh:noexp]	201,370
#26	randomly [tiab]	420,471
#27	trial [ti]	295,570
#28	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1,571,228

#29	animals [mh] NOT humans [mh]	5,163,399
#30	#28 NOT #29	1,447,404
#31	#20 AND #30	1,075

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

検索日:2023年11月1日

通番	検索式	結果数
#1	'psoriasis'/de OR 'psoriasis vulgaris'/exp OR psoriasis*:ti,ab,kw	106,051
#2	'deucravacitinib'/exp OR deucravacitinib:ti,ab,kw OR 'bms986165':ti,ab,kw OR 'bms986165':ti,ab,kw OR sotyktu:ti,ab,kw	394
#3	'apremilast'/exp OR apremilast:ti,ab,kw OR otezla:ti,ab,kw OR 'cc 10004':ti,ab,kw OR 'cc10004':ti,ab,kw	3,949
#4	'methotrexate'/exp OR methotrexate\$:ti,ab,kw OR amethopterin:ti,ab,kw OR mexate:ti,ab,kw	221,500
#5	'cyclosporine'/exp OR cyclosporine:ti,ab,kw OR cyclosporin:ti,ab,kw OR ciclosporin:ti,ab,kw	179,512
#6	'adalimumab'/exp OR adalimumab\$:ti,ab,kw OR d2e7:ti,ab,kw OR humira:ti,ab,kw	47,121
#7	'infliximab'/exp OR infliximab\$:ti,ab,kw OR ((monoclonal NEAR/2 antibody NEAR/2 ca2):ti,ab,kw) OR remicade:ti,ab,kw OR inflectra:ti,ab,kw OR renflexis:ti,ab,kw	64,882
#8	'certolizumab pegol'/exp OR certolizumab*:ti,ab,kw OR cimzia:ti,ab,kw OR 'cdp 870':ti,ab,kw OR 'cdp870':ti,ab,kw	10,041
#9	'ustekinumab'/exp OR ustekinumab:ti,ab,kw OR stelara:ti,ab,kw OR 'cnto 1275':ti,ab,kw OR 'cnto1275':ti,ab,kw	13,401
#10	'secukinumab'/exp OR secukinumab:ti,ab,kw OR cosentyx:ti,ab,kw OR 'ain 457':ti,ab,kw OR 'ain457':ti,ab,kw	7,569

#11	'brodalumab'/exp OR brodalumab:ti,ab,kw OR siliq:ti,ab,kw OR kynthelum:ti,ab,kw OR 'khk 4827':ti,ab,kw OR 'khk4827':ti,ab,kw OR 'amg 827':ti,ab,kw OR 'amg827':ti,ab,kw	2,082
#12	'ixekizumab'/exp OR ixekizumab:ti,ab,kw OR taltz:ti,ab,kw OR 'ly 2439821':ti,ab,kw OR 'ly2439821':ti,ab,kw	3,820
#13	'bimekizumab'/exp OR bimekizumab:ti,ab,kw OR bimzelx:ti,ab,kw OR 'ucb 4940':ti,ab,kw OR 'ucb4940':ti,ab,kw	545
#14	'tildrakizumab'/exp OR tildrakizumab:ti,ab,kw OR 'sch 900222':ti,ab,kw OR 'sch900222':ti,ab,kw OR ilumya:ti,ab,kw OR ilumetri:ti,ab,kw OR 'mk 3222':ti,ab,kw OR 'mk3222':ti,ab,kw	1,188
#15	'guselkumab'/exp OR guselkumab:ti,ab,kw OR tremfya:ti,ab,kw OR 'cnto 1959':ti,ab,kw OR 'cnto1959':ti,ab,kw	2,450
#16	'risankizumab'/exp OR risankizumab:ti,ab,kw OR skyrizi:ti,ab,kw OR 'abbv 066':ti,ab,kw OR 'abbv066':ti,ab,kw OR 'bi 655066':ti,ab,kw OR 'bi655066':ti,ab,kw	1,652
#17	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	426,899
#18	#1 AND #17	29,387
#19	'psoriasis area and severity index':ti,ab,kw OR ((pasi NEXT/1 (50 OR 75 OR 90 OR 100)):ti,ab,kw) OR pasi50:ti,ab,kw OR pasi75:ti,ab,kw OR pasi90:ti,ab,kw OR pasi:ti,ab OR pasi100:ti,ab,kw OR 'psoriasis area and severity index':de	13,344
#20	#18 AND #19	6,529
#21	'randomized controlled trial'/exp	792,596
#22	'controlled clinical trial'/de	441,137
#23	random*:ti,ab,tt	1,986,356
#24	'randomization'/de	98,668

#25	'intermethod comparison'/de	303,758
#26	placebo:ti,ab,tt	367,652
#27	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	630,950
#28	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,796,672
#29	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	109,508
#30	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	276,882
#31	'double blind procedure'/de	212,145
#32	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	32,364
#33	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	125,299
#34	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	460,405
#35	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	493,030
#36	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	462,552
#37	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	285,044
#38	'human experiment'/de	651,449
#39	trial:ti,tt	410,867
#40	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	6,413,829
#41	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3,163
#42	cross - sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR	385,597

	'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	
#43	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	21,590
#44	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	262,596
#45	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,997
#46	'random field*':ti,ab,tt	2,932
#47	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,597
#48	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,126,216
#49	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	49,711
#50	'update review':ab	137
#51	(databases NEAR/5 searched):ab	67,710
#52	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,230,314
#53	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,583,941
#54	#41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53	4,385,274
#55	#40 NOT #54	5,661,155
#56	#20 AND #55	3,318
#57	[conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR [preprint]/lim	9,776,641
#58	#56 NOT #57	1,423

表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式

検索日:2023 年 11 月 1 日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] this term only in Trials	4,056
#2	(Psoria*):ti,ab,kw in Trials	11,061
#3	#1 OR #2 in Trials	11,061
#4	(Deucravacitinib OR "BMS 986165" OR "BMS986165" OR Sotyktu):ti,ab,kw in Trials	156
#5	(Apremilast OR "CC 10004" OR "CC10004" OR Otezla):ti,ab,kw in Trials	568
#6	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees in Trials	4,751
#7	(methotrexate OR amethopterin OR mexate):ti,ab,kw in Trials	12,873
#8	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees in Trials	3,444
#9	("Cyclosporine" OR "Cyclosporin" OR Ciclosporin):ti,ab,kw in Trials	7,742
#10	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees in Trials	997
#11	(adalimumab* OR d2e7 OR humira):ti,ab,kw in Trials	3,869
#12	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	938
#13	(infliximab OR monoclonal NEAR/2 antibody NEAR/2 ca2 OR remicade OR inflectra OR renflexis):ti,ab,kw in Trials	2,616
#14	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees in Trials	194
#15	(certolizumab OR cimzia OR "cdp 870" OR "cdp870"):ti,ab,kw in Trials	761
#16	MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees in Trials	290
#17	(ustekinumab OR stelara OR "cnto 1275" OR "cnto1275"):ti,ab,kw in Trials	1,150
#18	(secukinumab OR cosentyx OR "ain457" OR "ain457"):ti,ab,kw in Trials	1,149
#19	("brodalumab" OR "siliq" OR kyntheum OR "khk 4827" OR "amg 827" OR "khk4827" OR "amg827"):ti,ab,kw in Trials	203
#20	(ixekizumab OR taltz OR "ly 2439821" OR "ly2439821"):ti,ab,kw in Trials	650
#21	(risankizumab OR "abbv 066" OR "abbv066" OR skyrizi OR "BI655066" OR "BI 655066"):ti,ab,kw in Trials	271

#22	(bimekizumab OR "UCB4940" OR "UCB 4940"):ti,ab,kw in Trials	201
#23	(guselkumab OR tremfya OR "CNTO 1959" OR "CNTO1959"):ti,ab,kw in Trials	563
#24	(tildrakizumab OR Ilumya OR "SCH 900222" OR "SCH900222" OR "MK3222" OR "MK 3222"):ti,ab,kw in Trials	201
#25	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 in Trials	27,420
#26	((pasi NEXT (50 OR 75 OR 90 OR 100) OR PASI50 OR PASI75 OR PASI90 OR PASI100) OR "Psoriasis Area and Severity Index"):ti,ab,kw in Trials	3,185
#27	#3 AND #25 in Trials	4,388
#28	#27 AND #26 in Trials	1,877
#29	Journal article:pt in Trials	1,561,232
#30	#28 AND #29 in Trials	1,611
#31	#30 NOT ("Conference proceeding":pt) in Trials	625

表 2-1-5-4 APA PsycINFO に対して用いた検索式

検索日:2023年11月1日

通番	検索式	結果数
S1	MA Psoriasis OR TI psoria* OR AB psoria* OR SU psoria*	802
S2	TI (deucravacitinib OR "bms 986165" OR "bms986165" OR sotyktu) OR AB (deucravacitinib OR "bms 986165" OR "bms986165" OR sotyktu) OR SU (deucravacitinib OR "bms 986165" OR "bms986165" OR sotyktu)	0
S3	TI (apremilast OR otezla OR "cc 10004" OR cc10004) OR AB (apremilast OR otezla OR "cc 10004" OR cc10004) OR SU (apremilast OR otezla OR "cc 10004" OR cc10004)	7
S4	TI (methotrexate* OR amethopterin OR mexate) OR AB (methotrexate* OR amethopterin OR mexate) OR SU (methotrexate* OR amethopterin OR mexate) OR MA Methotrexate	407

S5	TI ("Cyclosporine" OR "Cyclosporin" OR Ciclosporin) OR AB ("Cyclosporine" OR "Cyclosporin" OR Ciclosporin) OR SU ("Cyclosporine" OR "Cyclosporin" OR Ciclosporin) OR MA Cyclosporine	476
S6	TI (adalimumab* OR d2e7 OR humira) OR AB (adalimumab* OR d2e7 OR humira) OR SU (adalimumab* OR d2e7 OR humira) OR MA Adalimumab	40
S7	TI (infliximab OR "monoclonal antibody ca2" OR remicade OR inflectra OR renflexis) OR AB (infliximab OR "monoclonal antibody ca2" OR remicade OR inflectra OR renflexis) OR SU (infliximab OR "monoclonal antibody ca2" OR remicade OR inflectra OR renflexis) OR MA Infliximab	135
S8	TI ("certolizumab*" OR cimzia OR "cdp 870" OR cdp870) OR AB ("certolizumab*" OR cimzia OR "cdp 870" OR cdp870) OR SU ("certolizumab*" OR cimzia OR "cdp 870" OR cdp870) OR MA Certolizumab Pegol	6
S9	TI (ustekinumab OR stelara OR "cnto 1275" OR "cnto1275") OR AB (ustekinumab OR stelara OR "cnto 1275" OR "cnto1275") OR SU (ustekinumab OR stelara OR "cnto 1275" OR "cnto1275") OR MA Ustekinumab	7
S10	TI (secukinumab OR cosentyx OR "ain 457" OR "ain457") OR AB (secukinumab OR cosentyx OR "ain 457" OR "ain457") OR SU (secukinumab OR cosentyx OR "ain 457" OR "ain457")	4
S11	TI ("brodalumab" OR "siliq" OR kyntheum OR "khk 4827" OR "khk4827" OR "amg 827" OR "amg827") OR AB ("brodalumab" OR "siliq" OR kyntheum OR "khk 4827" OR "khk4827" OR "amg 827" OR "amg827") OR SU ("brodalumab" OR "siliq" OR kyntheum OR "khk 4827" OR "khk4827" OR "amg 827" OR "amg827")	2
S12	TI (ixekizumab OR taltz OR "ly2439821" OR "ly 2439821") OR AB (ixekizumab OR taltz OR "ly2439821")	5

	OR "ly 2439821") OR SU (ixekizumab OR taltz OR "ly2439821" OR "ly 2439821")	
S13	TI ("risankizumab" OR "abbv 066" OR "abbv066" OR skyrizi OR "BI655066" OR "BI 655066") OR AB ("risankizumab" OR "abbv 066" OR "abbv066" OR skyrizi OR "BI655066" OR "BI 655066") OR SU ("risankizumab" OR "abbv 066" OR "abbv066" OR skyrizi OR "BI655066" OR "BI 655066")	0
S14	TI ("bimekizumab" OR "UCB4940" OR "UCB 4940") OR AB ("bimekizumab" OR "UCB4940" OR "UCB 4940") OR SU ("bimekizumab" OR "UCB4940" OR "UCB 4940")	0
S15	TI (guselkumab OR tremfya OR "CNTO 1959" OR "CNTO1959") OR AB (guselkumab OR tremfya OR "CNTO 1959" OR "CNTO1959") OR SU (guselkumab OR tremfya OR "CNTO 1959" OR "CNTO1959")	3
S16	TI (tildrakizumab OR Ilumya OR Ilumetri OR "SCH 900222" OR "MK3222" OR "MK 3222") OR AB (tildrakizumab OR Ilumya OR Ilumetri OR "SCH 900222" OR "MK3222" OR "MK 3222") OR SU (tildrakizumab OR Ilumya OR Ilumetri OR "SCH 900222" OR "MK3222" OR "MK 3222")	0
S17	S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16	1,024
S18	S1 AND S17	26
S19	MA "Severity of Illness Index" OR TI (PASI50 OR PASI75 OR PASI90 O PASI100 OR "PASI 50" OR "PASI 75" OR "PASI 90" OR "PASI 100") OR "Illness Index Severities" OR "Illness Index Severity" OR "Severity of Illness Index" OR "Psoriasis Area Severity Index") OR AB (PASI50 OR PASI75 OR PASI90 O PASI100 OR "PASI 50" OR "PASI 75" OR "PASI 90" OR "PASI 100") OR "Illness Index Severities" OR "Illness Index Severity" OR "Severity of Illness Index" OR "Psoriasis Area Severity Index") OR SU (PASI50 OR PASI75 OR PASI90 O PASI100 OR "PASI 50"	38,192

	OR "PASI 75" OR "PASI 90" OR "PASI 100") OR "Illness Index Severities" OR "Illness Index Severity" OR "Severity of Illness Index" OR "Psoriasis Area Severity Index")	
S20	S18 AND S19	6
S21	DE "Placebo" OR DE "Randomized Controlled Trials" OR DE "Randomized Clinical Trials" OR DE "Experiment Controls"	8,897
S22	TI ("random*" OR "sham" OR "placebo*" OR "Nonrandom*" OR "non random*" OR "non-random*" OR "quasi-random*" OR "quasirandom*" OR "pragmatic study" OR "pragmatic studies") OR AB ("random*" OR "sham" OR "placebo*" OR "Nonrandom*" OR "non random*" OR "non-random*" OR "quasi-random*" OR "quasirandom*" OR "pragmatic study" OR "pragmatic studies") OR SU ("random*" OR "sham" OR "placebo*" OR "Nonrandom*" OR "non random*" OR "non-random*" OR "quasi-random*" OR "quasirandom*" OR "pragmatic study" OR "pragmatic studies") OR KW ("random*" OR "sham" OR "placebo*" OR "Nonrandom*" OR "non random*" OR "non-random*" OR "quasi-random*" OR "quasirandom*" OR "pragmatic study" OR "pragmatic studies")	290,857
S23	TI (((("singl*" OR "doubl*" OR "tripl*" OR "trebl*") W0 ("blind*" OR "dumm*" OR "mask*")))) OR AB (((("singl*" OR "doubl*" OR "tripl*" OR "trebl*") W0 ("blind*" OR "dumm*" OR "mask*")))) OR SU (((("singl*" OR "doubl*" OR "tripl*" OR "trebl*") W0 ("blind*" OR "dumm*" OR "mask*")))) OR KW (((("singl*" OR "doubl*" OR "tripl*" OR "trebl*") W0 ("blind*" OR "dumm*" OR "mask*"))))	37,274
S24	TI ("control*" N2 ("study" OR "studies" OR "trial*" OR "group*")) OR AB ("control*" N2 ("study" OR "studies" OR "trial*" OR "group*")) OR KW ("control*" N2 ("study" OR "studies" OR "trial*" OR "group*"))	201,153
S25	TI "allocated" OR AB "allocated" OR SU "allocated"	13,148

S26	TI (((("open label" OR "open-label") N4 ("study" OR "studies" OR "trial*")))) OR AB (((("open label" OR "open-label") N4 ("study" OR "studies" OR "trial*")))) OR SU (((("open label" OR "open-label") N4 ("study" OR "studies" OR "trial*")))) OR KW (((("open label" OR "open-label") N4 ("study" OR "studies" OR "trial*"))))	5,355
S27	TI (((("equivalence" OR "superiority" OR "non-inferiority" OR "noninferiority" OR "quasiexperimental" OR "quasi-experimental") N2 ("study" OR "studies" OR "trial*")))) OR AB (((("equivalence" OR "superiority" OR "non-inferiority" OR "noninferiority" OR "quasiexperimental" OR "quasi-experimental") N2 ("study" OR "studies" OR "trial*")))) OR SU (((("equivalence" OR "superiority" OR "non-inferiority" OR "noninferiority" OR "quasiexperimental" OR "quasi-experimental") N2 ("study" OR "studies" OR "trial*")))) OR KW (((("equivalence" OR "superiority" OR "non-inferiority" OR "noninferiority" OR "quasiexperimental" OR "quasi-experimental") N2 ("study" OR "studies" OR "trial*"))))	8,465
S28	TI (("pragmatic" OR "practical") N2 "trial*") OR AB (("pragmatic" OR "practical") N2 "trial*") OR SU (("pragmatic" OR "practical") N2 "trial*") OR KW (("pragmatic" OR "practical") N2 "trial*")	1,168
S29	TI (("phase" N2 ("III" OR "3")) N2 ("study" OR "studies" OR "trial*")) OR SU (("phase" N2 ("III" OR "3")) N2 ("study" OR "studies" OR "trial*")) OR KW (("phase" N2 ("III" OR "3")) N2 ("study" OR "studies" OR "trial*"))	527
S30	S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29	418,164
S31	S20 AND S30	4

表 2-1-5-5 医中誌 Web に対して用いた検索式

検索日:2023年11月1日

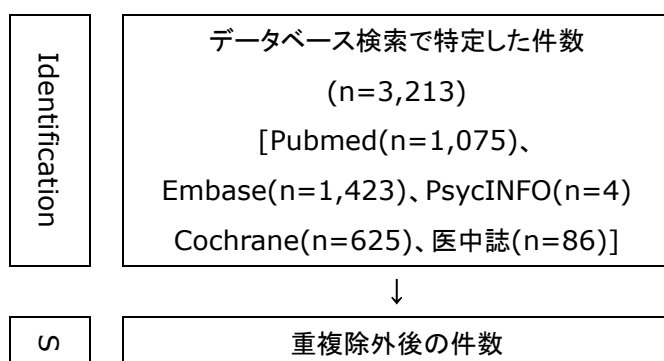
通番	検索式	結果数
#1	(@ 乾癬 /TH or 乾癬 /TA or Psoria/TA or "Psoriasis	17,190

	Vulgaris"/TA or 乾せん/TA or 尋常性乾癬/TA)	
#2	Deucravacitinib/TH or Deucravacitinib/TA or "BMS 986165"/TA or BMS986165/TA or ソーティクツ/TA or デュークラバシチニブ/TA	38
#3	Apremilast/TH or Apremilast/TA or アプレミラスト/TA or "CC 10004"/TA or CC10004/TA or Otezla/TA or アプレミラスト/TA or オテズラ/TA	422
#4	Methotrexate/TH or Methotrexate/TA or Amethopterin/TA or mexate/TA or メトレキサート/TA	24,297
#5	Ciclosporin/TH or Ciclosporin/TA or Cyclosporin/TA or シクロスポリン/TA	20,876
#6	Adalimumab/TH or Adalimumab/TA or d2e7/TA or humira/TA or アダリムマブ/TA or ヒューミラ/TA or ヒュミラ/TA	5,168
#7	Infliximab/TH or Infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or インフリクシマブ/TA or レミケード/TA or レミケイド/TA or remicade/TA or inflectra/TA or renflexis/TA	11,870
#8	"Certolizumab Pegol"/TH or "Certolizumab"/TA or cimzia/TA or "cdp 870"/TA or cdp870/TA or セルトリズマブ/TA or シムジア/TA	610
#9	Ustekinumab/TH or Ustekinumab/TA or stelara/TA or "cnto 1275"/TA or cnto1275/TA or ウステキヌマブ/TA or ステラーラ/TA	1,230
#10	"Secukinumab"/TH or Secukinumab/TA or cosentyx/TA or "ain 457"/TA or ain457/TA or セクキヌマブ/TA or コセンティクス/TA	564
#11	Brodalumab/TH or Brodalumab/TA or "siliq"/TA or kyntheum/TA or "khk 4827"/TA or khk4827/TA or "amg 827"/TA or "amg827"/TA or ブロダルマブ/TA or ルミセフ/TA	232
#12	[Ixekizumab]/TH or ixekizumab/TA or taltz/TA or "ly2439821"/TA or "ly 2439821"/TA or イクセキズマブ/TA or イクセキズマブ/TA	289
#13	Risankizumab/TH or risankizumab/TA or "abbv 066"/TA or "abbv066"/TA or skyrizi/TA or "BI655066"/TA or "BI 655066"/TA or スキリージ/TA or リサンキズマブ/TA	119

#14	Bimekizumab/TH or bimekizumab/TA or "UCB4940"/TA or "UCB 4940"/TA or ビメキズマブ/TA or ビンゼレックス/TA	40
#15	Guselkumab/TH or Guselkumab/TA or tremfya/TA or "CNTO 1959"/TA or "CNTO1959"/TA or グセルクマブ/TA or トレムフィア/TA	249
#16	Tildrakizumab/TH or tildrakizumab/TA or Ilumya/TA or Ilumetri/TA or "SCH 900222"/TA or "SCH900222"/TA or "MK3222"/TA or イルミア/TA or チルドラキズマブ/TA	40
#17	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	57,308
#18	#1 and #17	3,747
#19	"Psoriasis Area and Severity Index"/TA or PASI/TA or 病巣範囲と重症度の指標/TA or 乾癬の面積と重症度/TA or 乾癬面積重症度/TA or 乾癬面積および重症度/TA or 尋常性乾癬重症度/TA	667
#20	#18 and #19	244
#21	(#20) and (PT=会議録除く)	231
#22	無作為/TA or ランダム/TA or 盲検/TA or random*/AL or 比較試験/TA or 比較研究/TA or プラセボ/TA or (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究)	268,549
#23	#21 and #22	86

2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMA フローチャートを参考に図 2-1-6 の通り要約された。



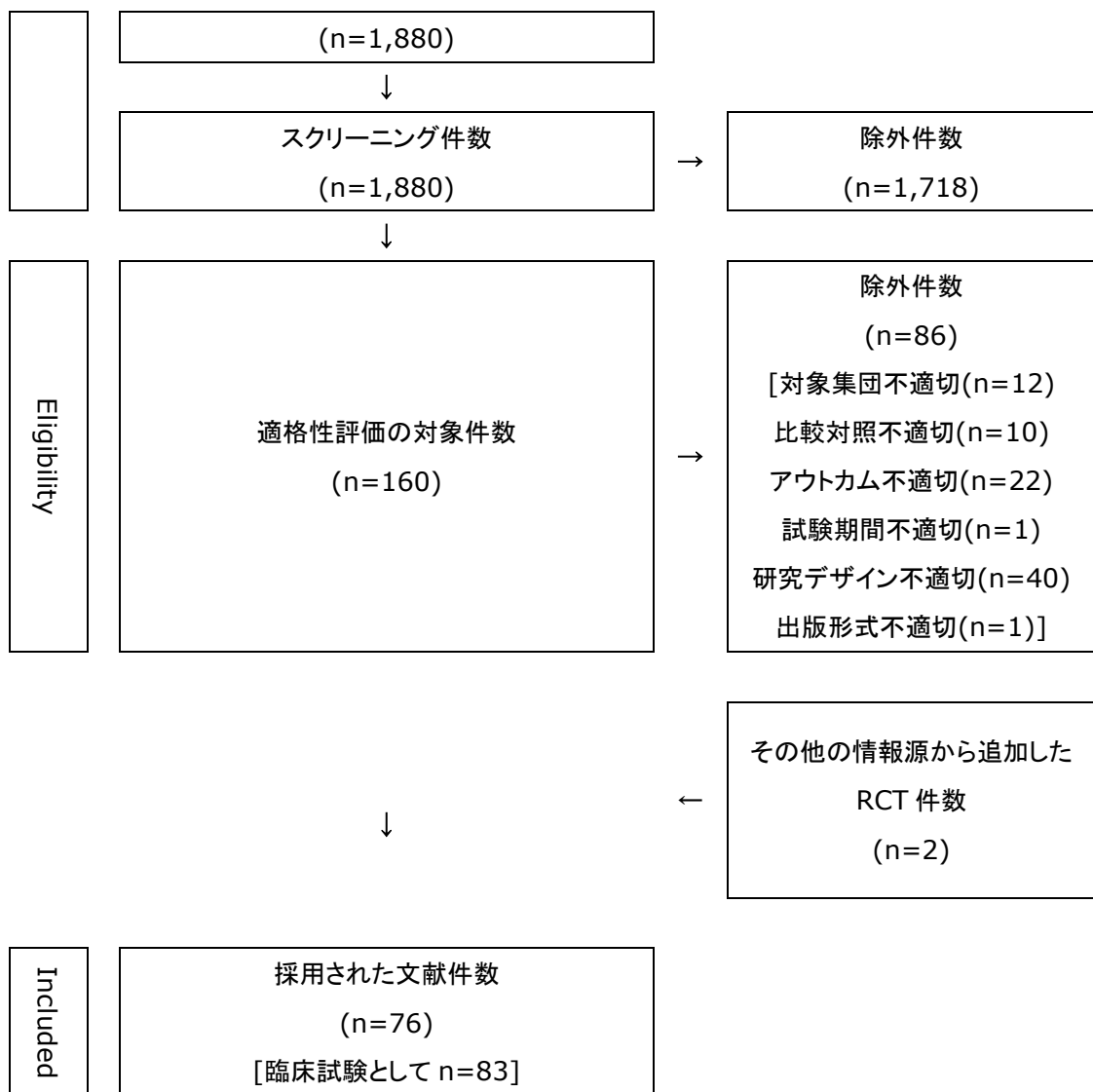


図 2-1-6 フローチャート

システマティックレビューの結果、デュークラバシチニブを含む非生物学的製剤、生物学的製剤の RCT として 83 件の試験を特定した(「7.2 SR で特定した文献一覧」参照)。デュークラバシチニブに関する RCT は 2 試験特定され、いずれもアプレミラスト及びプラセボを比較対照とした臨床試験であった。デュークラバシチニブとリサンキズマブを直接比較した RCT は特定されなかった。

2.1.7 臨床試験の概要

公的分析のシステマティックレビューで特定された試験のうち、デュークラバシチニブの RCT である 2 つの試験の概要を表 2-1-7-1、表 2-1-7-2 に示す。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	POETYK-PSO-1 試験
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp K A, Strober B, Thaçi D, Morita A, Szepietowski JC, Imafuku S, Colston E, Throup J, Kundu S, Schoenfeld S, Linaberry M, Banerjee S, Blauvelt A. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2023;88(1):29-39.[10]
臨床試験登録情報	NCT03624127
試験を実施した場所	日本を含む 11 か国 154 施設
試験の登録期間	2018 年 8 月 7 日~2019 年 7 月 5 日
対象集団	中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬の成人患者:666 例(うち日本人 66 例)
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬と診断された患者 ● 18 歳以上の男性及び女性 ● スクリーニング来院時及び 1 日目の両方で BSA が 10%以上、PASI スコアが 12 以上、かつ sPGA スコアが 3 以上の患者 ● 光線療法又は全身療法に適していると治験責任医師が判断した患者 ● 6 か月以上にわたり、形態学的変化又は重大な再燃が認められない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬(滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び薬剤性乾癬)患者 ● 初日から遡って 8 週間以内に大きな手術を受けた、又は、試験開始から 52 週間以内に手術が予定されている。 ● 初日から遡って 4 週間以内に 500 mL 以上の献血を行った、又は試験期間中に献血を行う予定がある。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 薬物又はアルコールの乱用が 6 か月以内にある。 ● 活動性の急性又は慢性感染症(帯状疱疹、重度の単純ヘルペス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、HIV、結核)を含む感染症の既往や症状がある。 ● 不安定な臨床所見(腎臓、肝臓、血液、消化器、内分泌、肺、精神、神経、免疫又は限局性の活動性感染症/感染性の疾患など)がある。 ● 過去 5 年以内のがんの罹患(ただし、切除された皮膚基底細胞がん及び扁平上皮がん、並びに治療済みの子宮頸部上皮内がんは除く) ● コントロール不良の重大な精神神経疾患 ● 自殺念慮又は自殺行動の既往歴 ● 生物学的製剤の投与を受けた後、ウォッシュアウト期間を満たしていない。 ● 特定の臨床検査の異常値 ● 重大な薬物アレルギー(アナフィラキシーなど)の既往歴がある。
介入方法の詳細	デュークラバシチニブ 6 mg を 1 日 1 回 52 週間投与(n=332)
比較対照の詳細	<ul style="list-style-type: none"> ● プラセボを 1 日 2 回投与(n=166) <ul style="list-style-type: none"> ○ 16 週時点でデュークラバシチニブ投与に切り替え ● アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与(n=168) <ul style="list-style-type: none"> ○ 24 週時点で PASI 50 を達成しなかった患者はデュークラバシチニブ投与に切り替え
試験デザイン	第 III 相、二重盲検化、ランダム化
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	16 週目時点の PASI 75 達成割合、sPGA 0/1 達成割合
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● sPGA 0 達成割合 ● PASI 90 達成割合 ● PASI 100 達成割合 ● 頭皮特異的な PGA スコア(ss-PGA) 0/1 達成割合 ● 爪特異的な PGA スコア(PGA-F) 0/1 達成割合 ● DLQI
有効性	<u>16 週目時点の PASI 75 達成割合</u> デュークラバシチニブ群(n=332):58.4%

	<p>アプレミラスト群(n=168):35.1%</p> <p>プラセボ群(n=166):12.7%</p> <p><u>16 週目時点の sPGA 0/1 達成割合</u></p> <p>デュークラバシチニブ群(n=332):53.6%</p> <p>アプレミラスト群(n=168):32.1%</p> <p>プラセボ群(n=166):7.2%</p>
安全性	<p><u>有害事象の発生率(0~16 週)</u></p> <p>デュークラバシチニブ群(n=332):53.0%</p> <p>アプレミラスト群(n=168):55.4%</p> <p>プラセボ群(n=165):42.4%</p> <p><u>有害事象による投与中止(0~16 週)</u></p> <p>デュークラバシチニブ群(n=332):1.8%</p> <p>アプレミラスト群(n=168):6.0%</p> <p>プラセボ群(n=166):4.2%</p>
日本人集団における有効性 [11]	<p><u>16 週目時点の PASI 75 達成割合</u></p> <p>デュークラバシチニブ群(n=32):78.1%</p> <p>アプレミラスト群(n=17):23.5%</p> <p>プラセボ群(n=17):11.8%</p> <p><u>16 週目時点の sPGA 0/1 達成割合</u></p> <p>デュークラバシチニブ群(n=32):75.0%</p> <p>アプレミラスト群(n=17):35.3%</p> <p>プラセボ群(n=17):11.8%</p>
日本人集団における安全性 [11]	<p><u>有害事象の発生率(0~16 週)</u></p> <p>デュークラバシチニブ群(n=32):68.8%</p> <p>アプレミラスト群(n=17):70.6%</p> <p>プラセボ群(n=17):58.8%</p> <p><u>有害事象による投与中止(0~16 週)</u></p> <p>デュークラバシチニブ群(n=32):6.3%</p> <p>アプレミラスト群(n=17):5.9%</p> <p>プラセボ群(n=17):5.9%</p>

表 2-1-7-2 臨床試験の概要

試験名	POETYK-PSO-2 試験
書誌情報	● Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB,

	Foley P, Rich P, Paul C, Bagel J, Colston E, Throup J, Kundu S, Sekaran C, Linaberry M, Banerjee S, Papp KA. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program for Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. J Am Acad Dermatol. 2023;88(1):40-51.[12]
臨床試験登録情報	NCT03611751
試験を実施した場所	15 か国 191 施設
試験の登録期間	2018 年 6 月~2019 年 11 月
対象集団	中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬の成人患者:1020 例
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬と診断された患者 ● 18 歳以上の男性及び女性 ● スクリーニング来院時及び 1 日目の両方で BSA が 10%以上、PASI スコアが 12 以上、かつ sPGA スコアが 3 以上の患者 ● 光線療法又は全身療法に適していると治験責任医師が判断した患者 ● 6 か月以上にわたり、形態学的変化又は重大な再燃が認められない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬(滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び薬剤性乾癬)患者 ● 初日から遡って 8 週間以内に大きな手術を受けた、又は、試験開始から 52 週間以内に手術が予定されている。 ● 初日から遡って 4 週間以内に 500 mL 以上の献血を行った、又は試験期間中に献血を行う予定がある。 ● 薬物又はアルコールの乱用が 6 か月以内にある。 ● 活動性の急性又は慢性感染症(帯状疱疹、重度の単純ヘルペス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、HIV、結核)を含む感染症の既往や症状がある。 ● 不安定な臨床所見(腎臓、肝臓、血液、消化器、内分泌、

	<p>肺、精神、神経、免疫又は限局性の活動性感染症/感染性の疾患など)がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 過去 5 年以内のがんの罹患(ただし、切除された皮膚基底細胞がん及び扁平上皮がん、並びに治療済みの子宮頸部上皮内がんは除く) ● コントロール不良の重大な精神神経疾患 ● 自殺念慮又は自殺行動の既往歴 ● 生物学的製剤の投与を受けた後、ウォッシュアウト期間を満たしていない。 ● 特定の臨床検査の異常値 ● 重大な薬物アレルギー(アナフィラキシーなど)の既往歴がある。
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> ● デュークラバシチニブ 6 mg を 1 日 1 回 52 週間投与 (n=511) <ul style="list-style-type: none"> ○ 24 週時点で PASI 75 を達成した患者は 1:1 の比で デュークラバシチニブ、又はプラセボに最ランダム化
比較対照の詳細	<ul style="list-style-type: none"> ● プラセボを 1 日 2 回投与(n=255) <ul style="list-style-type: none"> ○ 16 週時点でデュークラバシチニブ投与に切り替え ● アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与(n=254) <ul style="list-style-type: none"> ○ 24 週時点で PASI 75 を達成しなかった患者はデュークラバシチニブ投与に切り替え
試験デザイン	第 III 相、二重盲検化、ランダム化
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	16 週目時点の PASI 75 達成割合、sPGA 0/1 達成割合
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● sPGA 0 達成割合 ● PASI 90 達成割合 ● PASI 100 達成割合 ● 頭皮特異的な PGA スコア(ss-PGA) 0/1 達成割合 ● 爪特異的な PGA スコア(PGA-F) 0/1 達成割合 ● DLQI ● 24 週時点で PASI 75 を達成した患者が再発するまでの期間
有効性	<u>16 週目時点の PASI 75 達成割合</u> デュークラバシチニブ群(n=511):53.0%

	アプレミラスト群(n=254):39.8% プラセボ群(n=255):9.4% <u>16 週目時点の sPGA 0/1 達成割合</u> デュークラバシチニブ群(n=511):49.5% アプレミラスト群(n=254):33.9% プラセボ群(n=255):8.6%
安全性	<u>有害事象の発生率(0~16 週)</u> デュークラバシチニブ群(n=510):57.5% アプレミラスト群(n=254):59.1% プラセボ群(n=254):54.3% <u>有害事象による投与中止(0~16 週)</u> デュークラバシチニブ群(n=510):2.7% アプレミラスト群(n=254):4.7% プラセボ群(n=254):3.5%
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

デュークラバシチニブの追加的有用性を検討するため、製造販売業者は 2021 年 10 月、2023 年 1 月の 2 回に分けてシステマティックレビューを実施した。このシステマティックレビューの適格基準では、介入を日本で乾癬への適応のない薬剤を含む非生物学的製剤 6 剤・生物学的製剤 14 剤、比較対照をこれらの薬剤及びプラセボ、アウトカムを有効性(PASI 達成割合など)・PRO 及び安全性としており、POETYK-PSO 試験論文を含む 271 文献が特定された。NMA では PASI 50、75、90、100 がアウトカムの指標として選定され、271 文献のうち 89 文献(96 試験)が含まれた。

製造販売業者が特定し NMA に含めた 89 文献(96 試験)のうち、75 文献(82 試験)は公的分析が特定した文献と一致した。この中にはデュークラバシチニブの主要な臨床試験である POETYK-PSO 試験に関するものが 2 件含まれた。製造販売業者が特定し、公的分析が特定しなかった試験は 14 件あったが、そのすべてが日本において尋常性乾癬に適応がない薬剤(エタネルセプト、アシトレチン、フマル酸ジメチル)に関する試験であり、公的分析のシステマティックレビューの適格基準に合致しない文献であった。製造販売業者が特定した文献以外で、公的分析が特定した文献が 1 件あった。この文献は製造販売業者の検索期間である 2021 年 10 月/2023 年 1 月より後に公開されたため、製造販売業者のシステマティックレビューで特定されな

かったと考えられる。公的分析のシステマティックレビューでは検索期間は可能な限り最新時点までの 2023 年 11 月 1 日までとしたため特定された。

製造販売業者と公的分析のシステマティックレビューには差異があるものの、製造販売業者が実施したシステマティックレビューの手法は適切であり、製造販売業者が定義した適格基準と分析検索期間内において追加的有用性評価に重要な論文は特定できていると考えられた。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に乖離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他()

2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

分析対象集団(a)

製造販売業者のシステマティックレビューでは、デュークラバシチニブとリサンキズマブを直接比較した RCT 及び臨床試験等は同定されなかった。そのため、システマティックレビューによって特定された試験のうちアウトカムとして PASI 50、75、90、100 達成割合が示されている 96 件を用いて NMA を実施し、デュークラバシチニブの追加的有用性を評価した。

PASI 達成オッズ比の基本分析には多項 NMA、感度分析には二項 NMA が用いられた。NMA の結果、10~16 週時点におけるデュークラバシチニブのリサンキズマブ 150 mg に対する PASI 達成オッズ比は、PASI 50 で [REDACTED]、PASI 75 で [REDACTED]、PASI 90 で [REDACTED]、PASI 100 で [REDACTED] であった。また、感度分析として実施したアジア人患者のデータのみを用いた NMA の結果、10~16 週時点におけるデュークラバシチニブのリサンキズマブ 150 mg に対する PASI 75 達成オッズ比は [REDACTED]、リサンキズマブ 75 mg に対する PASI 75 達成オッズ比は [REDACTED] であった。この結果から、製造販売業者は、10~16 週時点の PASI 75 においてすべての文献を用いた Global NMA に基づくデュークラバシチニブのオッズ比がリサンキズマブと比較し [REDACTED] である一方、アジア人を対象にした NMA の結果に基づくオッズ比はリサンキズマブ 150 mg と比較し [REDACTED]、リサンキズマブ 75 mg との比較で [REDACTED] であることから、Global NMA よりオッズ比の改善が見られたため追加的有用性があると判断した。しかしながらいずれの結果においても、リサンキズマブと比較したデュークラバシチニブの PASI 達成オッズ比は 1 を明らかに下回っており、PASI 75 達成の点からは効果が劣っていると解釈するのが自然である。全データと比べてアジア人集団のオッズ比が小さいことをもって、比較対照技術との追加的有用性があると判断する理由は理解が困難であった。

また、製造販売業者は中等症から重症の日本人成人乾癬患者 222 例を対象にした離散選択実験の結果[13]をふまえて経口剤であるデュークラバシチニブの有用性を主張しているが、この研究は注射剤よりも経口剤を好むという患者の選好を示したものであり、分析ガイドラインの 5.2.3 項におけるアウトカムの規定、すなわち「(前略)アウトカム(O)指標は、臨床的な有効性・安全性・健康関連 QOL の観点のうち、評価対象技術の特性を評価する上で、適切なもの(真のアウトカム指標など)を用いる」に合致していない。

さらに、2 型糖尿病[14]、片頭痛[15]、肺動脈高血圧[16]及び骨転移[17]に関する研究を注射剤投与に伴う QOL 値の減少の根拠として示しているが、この 4 件の研究はシステマティックレビューでは特定されていない。加えて、対象疾患、注射剤の投与頻度及び経口剤の服薬状況が異なる研究の結果を尋常性乾癬患者に適用するのは妥当ではない。

したがって製造販売業者による追加的有用性に関する説明は十分な説得性をもつとは言えないことから、公的分析ではデュークラバシチニブはリサンキズマブに対し「追加的有用性なし(効果

が劣る)」と評価した。製造販売業者によって提出された分析においては、本剤がリサンキズマブに対して「追加的有用性あり」と判断されている一方で、費用対効果の検討においてデュークラバシチニブの増分 QALY は負であると推計されていた。追加的有用性を有すれば、増分 QALY は正となるべきものであり、矛盾した分析結果であることから製造販売業者に対しては、繰り返し照会事項を送付し、この点についての説明を求めたが、公的分析としては満足いく回答が得られなかった。いずれにしても、製造販売業者による費用対効果の推計においても増分効果が負であることは、このような公的分析の評価結果と一貫性があるものである。

分析対象集団(b)

製造販売業者のシステマティックレビューでは、デュークラバシチニブの主な臨床試験である POETYK-PSO-1 試験及び POETYK-PSO-2 試験が特定された。これらはデュークラバシチニブとアプレミラストを直接比較した RCT であり、公的分析のシステマティックレビューでも同一の試験を特定した。公的分析では POETYK-PSO-1 試験及び POETYK-PSO-2 試験の結果を報告した文献を用いて追加的有用性の検討を行った。

POETYK-PSO-1 試験の結果より、16 週時点における PASI 75 達成割合はデュークラバシチニブ群で 58.4%、アプレミラスト群で 35.1%、PASI 90 達成割合はデュークラバシチニブ群で 35.5%、アプレミラスト群で 19.6%、PASI 100 達成割合はデュークラバシチニブ群で 14.2%、アプレミラスト群で 3.0%であった。また、POETYK-PSO-2 試験の結果より、16 週時点における PASI 75 達成割合はデュークラバシチニブ群で 53.0%、アプレミラスト群で 39.8%、PASI 90 達成割合はデュークラバシチニブ群で 27.0%、アプレミラスト群で 18.1%、PASI 100 達成割合はデュークラバシチニブ群で 10.2%、アプレミラスト群で 4.3%であった。デュークラバシチニブ群の 16 週時点の PASI 達成割合がアプレミラスト群より統計的に有意に高かった。

このことから公的分析は、デュークラバシチニブはアプレミラストに対し追加的有用性を有すると判断した。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析のシステマティックレビューに基づいて、分析対象集団(a)(b)におけるデュークラバシチニブの追加的有用性を評価した。結果を表 2-4-1、表 2-4-2 に要約する。

表 2-4-1 分析対象集団(a)における評価対象技術の追加的有用性に関する評価

対象集団	既存治療で効果不十分な中等症から重症の尋常性乾癬患者
介入	デュークラバシチニブ

比較対照	リサンキズマブ
アウトカム	10~16 週時点の PASI 達成割合
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input checked="" type="checkbox"/> その他(追加的有用性なし(効果が劣る))
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input checked="" type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他()
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>製造販売業者のシステマティックレビューでは、デュークラバシチニブとリサンキズマブを直接比較した RCT は同定されなかったため、アウトカムとして PASI 50、75、90、100 達成割合が示されている 89 文献(96 試験)を用いて NMA を実施し、デュークラバシチニブの追加的有用性を評価した。NMA の結果、10~16 週時点におけるデュークラバシチニブのリサンキズマブ 150 mg に対する PASI 達成オッズ比は、PASI 50 で ██████████、PASI 75 で ██████████、PASI 90 で ██████████、PASI 100 で ██████████ であった。また、感度分析として実施したアジア人患者のデータのみを用いた NMA の結果、10~16 週時点におけるデュークラバシチニブのリサンキズマブ 150 mg に対する PASI 75 達成オッズ比は ██████████、リサンキズマブ 75 mg に対する PASI 75 達成オッズ比は ██████████ であった。いずれの結果においても、リサンキズマブと比較したデュークラバシチニブの PASI 達成オッズ比は 1 を下回っている。そのため、公的分析では「追加的有用性なし(効果が劣る)」とした。</p>

表 2-4-2 分析対象集団(b)における評価対象技術の追加的有用性に関する評価

対象集団	既存治療で効果不十分な中等症から重症の尋常性乾癬患者
介入	デュークラバシチニブ
比較対照	アプレミラスト
アウトカム	10~16 週時点の PASI 達成割合
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」

	<input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> その他(2 件の RCT)
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>デュークラバシチニブとアプレミラストを直接比較した POETYK-PSO-1 試験の結果より、16 週時点における PASI 75 達成割合はデュークラバシチニブ群で 58.4%、アプレミラスト群で 35.1%、PASI 90 達成割合はデュークラバシチニブ群で 35.5%、アプレミラスト群で 19.6%、PASI 100 達成割合はデュークラバシチニブ群で 14.2%、アプレミラスト群で 3.0%であった。また、POETYK-PSO-2 試験の結果より、16 週時点における PASI 75 達成割合はデュークラバシチニブ群で 53.0%、アプレミラスト群で 39.8%、PASI 90 達成割合はデュークラバシチニブ群で 27.0%、アプレミラスト群で 18.1%、PASI 100 達成割合はデュークラバシチニブ群で 10.2%、アプレミラスト群で 4.3%であった。デュークラバシチニブ群の 16 週時点の PASI 達成割合がアプレミラスト群より統計的に有意に高かったことから、デュークラバシチニブはアプレミラストに対して追加的有用性を有すると判断した。</p>

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

分析対象集団(a)

得られたデータに基づくと、デュークラバシチニブはリサンキズマブに対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他(追加的有用性なし(効果が劣る))

分析対象集団(b)

得られたデータに基づくと、デュークラバシチニブはアプレミラストに対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他()

3. 費用対効果の評価

3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

3.1.1 分析対象集団(a)におけるリサンキズマブと比較した費用効果分析の概要

「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第3版」(2022年1月19日 中医協総会了承)によれば、5.10節に『「5.2」から「5.7」までの結果、アウトカムが比較対照技術と比べて劣ると判断される場合は、費用対効果の分析は実施しない。』とあることから、費用対効果に関する検討は行わない。ただし、参考のために製造販売業者によって提出された分析結果について行ったレビューについては、本報告書の「5. 参考分析」を参考のこと。

3.1.2 分析対象集団(b)におけるアプレミラストと比較した費用効果分析の概要

<分析手法>

製造販売業者は、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬において、デュークラバシチニブはアプレミラストに対して PASI 達成割合において追加の有用性を有すると判断し、費用効果分析を実施した。費用効果分析には、ヨークモデルの構造を基礎とした治療シーケンスモデルを用いた(図3-1-1-1)。患者は BSC に移行する前に複数の全身療法を受けることができ、治療シーケンスは日本の皮膚科専門医 █████ を対象としたインタビュー結果に基づいて表 3-1-1-1 の通り設定された。開始年齢は、POETYK-PSO-1 試験における日本人集団の平均年齢である 49.5 歳を用い、分析期間は生涯(50.5 年)とした。

仮想コホートは導入治療の状態からシミュレーションを開始する。導入治療期間中は導入期の健康状態に留まり、効果判定週数以降は、PASI 75 以上を達成した患者は維持治療(PASI 100、PASI 90 以上 100 未満、PASI 75 以上 90 未満)の 3 健康状態に移行し、達成しなかった患者は次の治療の導入期に移行する。維持期間中に患者が治療を中止した場合は次の治療の導入期に移行する。最後の治療(三次治療)を中止した後、患者は BSC に移行し、死亡するまで BSC の健康状態を継続する。サイクル期間は 2 週間とした。PASI 達成割合は、デュークラバシチニブとアプレミラストは臨床試験である POETYK-PSO-1 試験及び POETYK-PSO-2 試験の統合データを用い、その他生物学的製剤と BSC については NMA によって得られた値を用いた。

費用については、薬剤費、BSC 及びノンレスポンダーの費用、モニタリング費用及び有害事象に係る費用が考慮された。

各健康状態の QOL 値は、POETYK-PSO-1 試験及び POETYK-PSO-2 試験で得られた EQ-5D-3L のデータをプールし、日本語版換算表を用いて換算された。さらに、NICE における過去の費用効果分析データ(TA511[プロダルマブ]で報告された QOL 値[18]と TA350[セクキヌマブ]で報告された QOL 値[19])が統合されて分析に用いられた。なお、BSC に関する QOL 値は

ベースラインの効用に基づく。

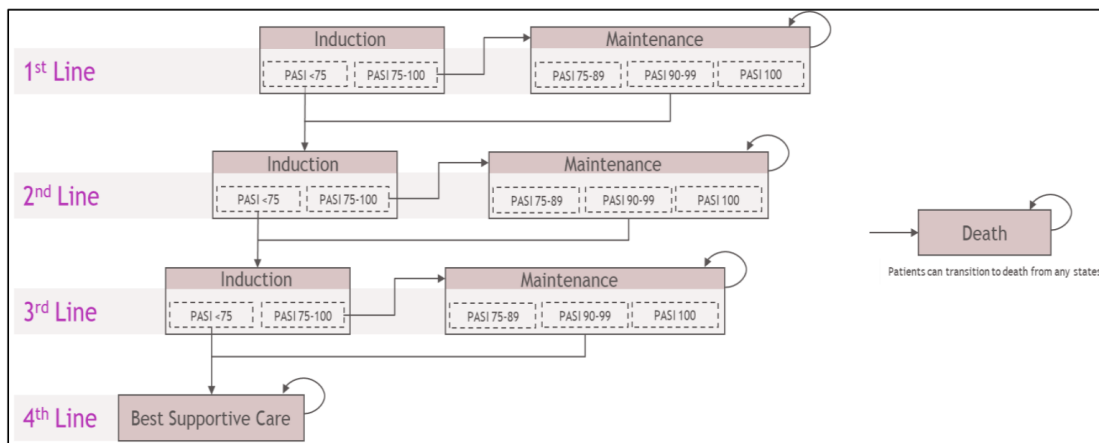


図 3-1-2-1 費用効果分析のモデル

表 3-1-2-1 治療シーケンス

シーケンス	一次治療	二次治療	三次治療	四次治療
DEU-RIS-IXE-BSC	デュークラバシチニブ	リサンキズマブ	イクセキズマブ	BSC
APR-RIS-IXE-BSC	アプレミラスト	リサンキズマブ	イクセキズマブ	BSC

製造販売業者は、維持期中止率は PASI の達成にかかわらず一定であり、治療を中止した場合全例が次の治療に移行し、次治療の治療効果は前治療と独立であると仮定した。また、全員が三次治療まで実施した後に BSC に移行することが想定されている。さらに、BSC を生涯継続するとした。

製造販売業者が行った費用効果分析の手法を表 3-1-2-2 に示した。

表 3-1-2-2 製造販売業者の費用対効果評価の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書におけるページ
分析対象とする集団	既存治療で効果不十分な中等症から重症の尋常性乾癬患者	25
シミュレーション開始時点での患者の年齢と性別	POETYK-PSO-1 試験の日本人集団の平均年齢、女性割合を用いて、49.5 歳、女性割合 25.8%。	56、58
比較対照	アプレミラスト	25

分析の立場と費用の範囲	分析の立場:公的医療の立場 費用の範囲:公的医療費のみ	25
効果指標	質調整生存年(QALY)	25
分析期間	生涯(50.5年)	57
モデルサイクル	2週間	54
割引	費用及び効果ともに年率2%	58
使用ソフトウェア	Microsoft Excel	88
費用効果モデル	マルコフ連鎖モデルによるコホートシミュレーション	54
モデルで検討した健康状態	PASI <50、PASI 50~74、PASI 75~89、PASI 90~99、PASI 100、死亡	54
PASI 達成割合	デュークラバシチニブとアプレミラストは POETYK-PSO-1 試験及び POETYK-PSO-2 試験の統合データを用い、その他生物学的製剤と BSC については NMA によって得られた値を用いた。	58、59、63
効果判定週数	添付文書より、デュークラバシチニブ 24 週時、アプレミラスト 24 週時、イクセキズマブ ■ 週時、リサンキズマブ ■ 週時とした。	63
有害事象の発生率	デュークラバシチニブとアプレミラストの有害事象の発生率は POETYK-PSO-1 試験及び POETYK-PSO-2 試験の統合データを用いた。イクセキズマブとリサンキズマブについては日本におけるデータに基づく文献値から設定した。	65
維持期の治療中止率	デュークラバシチニブは、実施中の多施設共同非盲検第 IIIb 相の長期投与試験である POETYK-LTE 試験の結果を用い、■■■■ とした。他の治療薬については、デルファイ調査に基づき以下の通り設定した。 アプレミラスト:■■■■ イクセキズマブ:■■■■ リサンキズマブ:■■■■	64
死亡率	2017 年に厚生労働省より公表された生命表(年齢及び性別毎の全死因死亡率)[20]を用い	65

	て、POETYK-PSO-1 試験の日本人集団の女性割合に基づき、性別毎の死亡率の加重平均を算出した。	
費用	薬剤費、BSC 及びノンレスポnderの費用、モニタリング費用及び有害事象に係る費用が考慮された。ノンレスポnderにかかる費用は、PASI 75 を達成できなかった患者に発生した追加の医療費を示すものであり、次治療の導入期に適用される。	60、61、67-72
QOL 値	<p>POETYK-PSO-1 試験及び POETYK-PSO-2 試験で得られた EQ-5D-3L のデータをプールし、日本語版換算表を用いて換算した。さらに、NICE における過去の費用効果分析データ(TA511[プロダルマブ]で報告された QOL 値[18]と TA350[セクキヌマブ]で報告された QOL 値[19])を統合して分析に用いた。</p> <p>ベースライン: ██████████</p> <p>PASI <50: ██████████</p> <p>PASI 50~74: ██████████</p> <p>PASI 75~89: ██████████</p> <p>PASI 90~99: ██████████</p> <p>PASI 100: ██████████</p> <p>なお、BSC に関する QOL 値はベースラインの効用に基づく。</p>	65-67

<分析結果>

製造販売業者が行った基本分析の結果を表 3-1-2-3 に示した。増分費用と増分効果が正の値であり、ICER は 1,747,806 円/QALY と推計された。一元感度分析では、増分費用、増分効果、ICER に及ぼす影響がそれぞれ検討された。ICER に最も大きな影響を及ぼすパラメータは、デュークラバシチニブの PASI 75 達成割合、次いでアプレミラストの治療中止率やデュークラバシチニブの PASI 50 達成割合であった。また確率的感度分析によると、費用対効果評価の基準値が 500 万円/QALY の場合、デュークラバシチニブの費用対効果が良好と判断される確率は 96%であった。

表 3-1-2-3 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
デュークラバシ チニブ (DEU-RIS- IXE-BSC)	19.20	0.30	32,826,293	519,548	1,747,806
アプレミラスト (APR-RIS- IXE-BSC)	18.90		32,306,746		

3.1.3 分析対象集団(b)におけるアプレミラストと比較した費用効果分析に対する見解

3.1.3.1 分析モデルの仮定について

製造販売業者は分析にあたって様々な仮定を置いているが、以下の点に関して懸念がある。製造販売業者は、維持期中止率は PASI の達成にかかわらず一定であり、治療を中止した場合すぐに次の治療に移行し、治療効果は前治療と独立であると仮定した。しかし、実臨床では、経済的理由等を含む様々な理由から、すべての患者が二次以降の治療を受けるとは考えにくい。また、PASI の大幅な改善が見られた患者が治療を中断した直後に次の治療に移行し、前治療とは独立した治療効果を生むのも非現実的である。さらに、全員が三次治療まで実施した後に BSC に移行することが想定されているが、実臨床では、一次治療のみで乾癬の治療を中止する患者や四次治療以上実施する患者が存在すると考えられる。一方で、乾癬の治療は医師や患者の選好に依存することも多く、二次以降の治療に移行する患者割合、維持期の健康状態毎の中止率、前治療による治療効果の違いや治療ラインについては、現時点では活用できる十分な情報が無い。そのため、様々な強い仮定を置いて分析を実施せざるを得ないが、不確実性が存在することに留意が必要である。

3.1.3.2 QOL 値について

製造販売業者は各 PASI 分類に対するベースケースの QOL 値を算出するために、まず、POETYK-PSO-1 試験及び POETYK-PSO-2 試験から EQ-5D-3L のデータをプールし、日本語版換算表を用いて換算した(表 3-1-3-1)。算出された値が日本の一般集団(平均年齢 42 歳)の QOL 値より高く、PASI の改善に伴う QOL 値の変動幅に天井効果(ceiling effect)が見られたことから、乾癬領域の NICE における過去の費用効果分析データ(TA511[プロダルマブ]で報告された QOL 値[18]と TA350[セクキヌマブ]で報告された QOL 値[19])を統合して分析に用いた(表 3-1-3-2、表 3-1-3-3)。

この手法は NICE[2]では過去の評価との整合性をとるために受け入れられたが、TA511 及

び TA350 で報告された QOL 値は日本語版換算表を用いて換算されていない値であり、本分析には不適切な方法であると考えた。デュークラバシチニブとアプレミラストを比較した臨床試験である POETYK-PSO-1 試験及び POETYK-PSO-2 試験において患者本人を対象に QOL 値を測定したデータが存在することから、乾癬領域の NICE における過去の他の薬剤の評価に由来する費用効果分析データを統合することは妥当ではないと考えた。PBAC[7]も臨床試験の QOL 値を使用することが適切であると述べている。

表 3-1-3-1 日本語版換算表を用いて換算した POETYK 試験のプール値

	QOL 値
ベースライン	■
PASI <50	■
PASI 50~74	■
PASI 75~89	■
PASI 90~99	■
PASI 100	■

表 3-1-3-2 NICE における過去の費用効果分析で報告された値

	TA511[プロダルマブ]で報告された QOL 値[18]	TA350[セクキヌマブ]で報告された QOL 値[19]
ベースライン	0.521	0.642
PASI <50	0.537	0.751
PASI 50~74	0.711	0.835
PASI 75~89	0.816	0.868
PASI 90~99	0.876	0.906
PASI 100	0.889	0.906

表 3-1-3-3 POETYK 試験のプール値に NICE における過去の費用効果分析で報告された値を統合した値

	QOL 値
ベースライン	■
PASI <50	■
PASI 50~74	■
PASI 75~89	■
PASI 90~99	■

PASI 100	■■■■
----------	------

3.1.3.3 BSC の費用について

製造販売業者は、BSC の費用推定に際し Igarashi ら[21]及び Saeki ら[22]の文献で示された方法論を用いた。まず、内服療法(エトレチナート、シクロスポリン、メトレキサート)の薬剤費及びモニタリング費用を先行研究を参考にした市場占有率で加重平均した。さらに、入院・外来費用及び光線療法に関する費用を含めることで、BSC の年間費用を■■■■と推定した。内訳は表 3-1-3-4 の通りである。

表 3-1-3-4 BSC の費用内訳

薬剤費・光線療法費用	■■■■
入院費用	■■■■
モニタリング費用	■■■■
外来費用	■■■■
合計	■■■■

製造販売業者は、デルファイ調査に基づき 1 年に■■■■入院すると仮定し、年間入院費用として■■■■を計上している。しかしながら、先行研究の Saeki ら[22]では、2018 年 4 月～2019 年 3 月の MDV データベースより乾癬での年間の入院リスクは 3.1%と算出されていた。製造販売業者が BSC の費用に含めた入院費用は過大に推計されており、妥当ではないと考えた。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

- a) QOL 値
- b) BSC の費用

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

該当なし

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 QOL 値

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2	65	1

【報告書等の記述】

各 PASI 分類に対するベースケースの効用値を算出するため、まず、POETYK-PSO-1 及び PSO-2 試験から EQ-5D-3L のデータがプールされ、日本語版 EQ-5D-3L 換算表を用いて換算された(87)(付録の 9.5.2 を参照)。第 16 週に PASI75 を達成した者の平均効用値は、ベースラインの DLQI >10 のものであり、これは過去の NICE の費用対効果分析で報告された効用値と crude pooling approach を用いて結合された。POETYK 試験の統合データに基づく効用値は日本の一般集団(平均年齢 42 歳)の効用値より高く(88)、これはそれぞれの POETYK 試験におけるベースライン時の効用値が高かった事に起因する。これにより、PASI の改善に伴う効用値の変動幅に天井効果(ceiling effect)がみられた。この天井効果の影響を軽減するため、POETYK 試験のデータを外部のデータと結合する必要があった。日本における乾癬関連の効用データについて公表された文献がないため、NICE の過去乾癬の費用対効果分析のデータを用いた。データをプールする際、NICE の DSU12 に記載されているとおり、効用値のデータセットに各試験のサンプルサイズが重み付けされた(89)。異質性を制限し潜在的バイアスを防ぐため、以下の選定基準に基づいて、効用値のデータが選定された(選定手順の詳細は付録のセクション 9.5 を参照)。

- 公表された情報
- ベースライン効用値が報告されている
- POETYK 試験と類似の PASI のカテゴリー
- ピボタル試験に基づく効用値
- ベースラインで PASI \geq 12 の効用値データがあり、さらに DLQI>10 で層別化され、POETYK 試験の効用値と一貫性がみられる

【具体的な再分析の内容】

臨床試験である POETYK-PSO-1 試験及び POETYK-PSO-2 試験において患者本人を対象に QOL 値を測定したデータが存在することから、天井効果を理由に乾癬領域の NICE における過去の費用効果分析データを統合することは妥当ではないと考える。再分析では、日本の換算表を用いて換算した POETYK-PSO-1 試験及び POETYK-PSO-2 試験のプール値(表 3-4-1-2)

を使用した。

表 3-4-1-2 日本語版換算表を用いて換算した POETYK 試験のプール値

	QOL 値
ベースライン	■
PASI <50	■
PASI 50~74	■
PASI 75~89	■
PASI 90~99	■
PASI 100	■

3.4.2 BSC の費用

表 3-4-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	71	1

【報告書等の記述】

患者が 3 次治療を終了した時点で各モデルサイクルに BSC を受ける患者が利用する医療資源使用費用の総額を適用した。本分析では Igarashi ら(76)及び Saeki らの文献(77)で示された方法論を用いて、targeted literature review (TLR)を実施し、BSC の費用推定を行った。

- 推定費用はエトレチナート、シクロスポリン、メトトレキサートの薬剤費及びモニタリング費用の加重平均によって算出され、3 種類の治療薬の市場占有率には Kamiya らの文献(22)を参考にした。
- さらに、DPC を参照し、入院料、外来診療料、光線療法に関する費用も含めた(77)。薬剤費とモニタリング費用の推定には、それぞれ厚生労働省が発表している薬価と診療報酬表を用いた。KOL のインプット(セクション 7 に示すデルファイ調査により収集)を使用して、医療資源の利用回数(来院回数、光線療法、入院期間)を適用した。

Saeki ら文献(77)で報告された BSC の費用は明細が示されてなかったため、本分析では使用されなかった。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は、デルファイ調査に基づき 1 年に [] 入院すると仮定し、BSC の年間入院費用として [] を計上している。

公的分析では、製造販売業者の推計の妥当性を確認するために、匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース(NDB)を用いて入院割合を推計した。2022 年 8 月~2023 年 7 月に尋常性乾癬に適応のある薬剤の処方、又は光線療法を受けた乾癬患者のうち入院レセプトがある患者の割合を算出した。NDB の解析方法は「7.1 NDB 解析」に示す。集計の結果、非生物学的製剤又は生物学的製剤の処方、又は光線療法を受けた患者のうち分析対象期間中に入院していたのは 13.01%であった。

再分析では NDB の集計結果を用いて年間の入院リスクを 13.01%と設定した。製造販売業者が DPC を参照して算出した入院 1 回あたりの費用 [] に 13.01%を掛けて、BSC の年間入院費用を [] と推計した。薬剤費・光線療法費用、モニタリング費用及び外来費用と合わせて、BSC の費用を [] とした(表 3-4-2-2)。

表 3-4-2-2 再分析で用いた BSC の費用内訳

薬剤費・光線療法費用	■■■■■
入院費用	■■■■■
モニタリング費用	■■■■■
外来費用	■■■■■
合計	■■■■■

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

・ 分析対象集団(a)において実施した分析

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> 費用効果分析(増分費用効果比を算出する) |
| <input type="checkbox"/> 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する) |
| <input checked="" type="checkbox"/> その他(3.1.1.1 に記述した通り、効果が劣ることから費用効果分析は実施しない) |

・ 分析対象集団(b)において実施した分析

- | |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析(増分費用効果比を算出する) |
| <input type="checkbox"/> 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する) |
| <input type="checkbox"/> その他() |

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

分析対象集団毎の基本分析の結果を示す。

分析対象集団(a)

分析対象集団(a)における製造販売業者の結果を表 4-1-1-1 に示す。公的分析ではデュークラバシチニブはリサンキズマブに対し追加的有用性なし(効果が劣る)と判断したため、費用効果分析は実施していない。

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果(分析対象集団(a))

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
デュークラバシチニブ	19.18	-0.28	32,838,869	-7,098,272	24,974,272 foregone
リサンキズマブ	19.47		39,937,142		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果(分析対象集団(a))

*分析対象集団(a)については公的分析では費用効果分析を実施しない

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)

デュークラバシチ ニブ	-	-	-	-	-
リサンキズマブ	-		-		

分析対象集団(b)

分析対象集団(b)における製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-3、表 4-1-1-4 に示す。再分析の結果、デュークラバシチニブの ICER は 6,045,505 円/QALY であった。

表 4-1-1-3 製造販売業者による基本分析の結果(分析対象集団(b))

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
デュークラバシチ ニブ	19.20	0.30	32,826,293	519,548	1,747,806
アプレミラスト	18.90		32,306,746		

表 4-1-1-4 再分析における基本分析の結果(分析対象集団(b))

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
デュークラバシチ ニブ	20.36	0.15	30,069,558	880,270	6,045,505
アプレミラスト	20.22		29,189,288		

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

費用効果分析の再分析における修正内容と ICER に対する影響を表 4-1-2 に要約する。

表 4-1-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移(分析対象集団(b))

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本 分析の結果	0.30	519,548	1,747,806
a	QOL 値の変更	0.15	519,548	3,568,141
b	BSC の費用の変更	0.30	880,270	2,961,310
a+b	QOL 値の変更 + BSC の費用の変更	0.15	880,270	6,045,505

4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因

<分析モデルにおける仮定について>

分析モデルにおいて維持期における治療中止率は PASI の達成にかかわらず一定であり、治療を中止した場合はすぐに次の治療に移行し、治療効果が前治療と独立であると仮定されている。また、全員が三次治療まで実施する仮定を置いており、モデルにおける仮定が増分費用効果比に影響を与えらると思える。

4.2 再分析における感度分析の結果

再分析のモデルを用いて、製造販売業者が設定した変動範囲で、一元感度分析を実施した。再分析で変更した各健康状態(PASI <50、PASI 50~74、PASI 75~89、PASI 90~99、PASI 100)の QOL 値、BSC の費用、影響の大きい上位 5 項目のパラメータ、及び割引率に関する結果を表 4-2 に示す。

表 4-2 一元論的感度分析の結果(分析対象集団(b))

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
PASI <50 の QOL 値 (██████)	██████	██████	点推定値±20%の不確実性の推定 (製造販売業者設定)	5,929,857	6,158,265
PASI 50~74 の QOL 値 (██████)	██████	██████	点推定値±20%の不確実性の推定 (製造販売業者設定)	6,080,315	6,016,036
PASI 75~89 の QOL 値 (██████)	██████	██████	点推定値±20%の不確実性の推定 (製造販売業者設定)	10,063,203	4,614,372
PASI 90~99 の QOL 値 (██████)	██████	██████	点推定値±20%の不確実性の推定 (製造販売業者設定)	8,674,286	5,071,826
PASI 100 の QOL 値 (██████)	██████	██████	点推定値±20%の不確実性の推定 (製造販売業者設定)	7,985,539	5,240,829
BSC の費用 (██████)	██████	██████	点推定値±20%の不確実性の推定 (製造販売業者設定)	7,071,007	4,800,429
アプレミラストの年間中止率	██████	██████	点推定値±20%の不確実性の推定	15,423,986	3,460,761

()			(製造販売業者設定)		
デュークラバシチニブの年間中止率 ()			点推定値±20%の不確実性の推定 (製造販売業者設定)	2,470,273	13,691,624
デュークラバシチニブの PASI 75 達成割合 (62.4%)	36.7%	84.7%	点推定値±20%の不確実性の推定 (製造販売業者設定)	14,508,219	4,218,238
アプレミラストの PASI 75 達成割合 (37.9%)	23.7%	53.3%	点推定値±20%の不確実性の推定 (製造販売業者設定)	3,373,078	11,299,083
デュークラバシチニブの PASI 50 達成割合 (81.9%)	40.3%	99.7%	点推定値±20%の不確実性の推定 (製造販売業者設定)	12,592,741	5,995,192
割引率(費用及び効果、年率) (2%)	0%	4%	中央社会保険医療協議会における 費用対効果評価の分析ガイドライン 第3版(製造販売業者設定)	7,826,914	4,023,469

4.3 シナリオ分析の結果

BSC の費用と治療ライン数に関するシナリオ分析の結果を表 4-3 に示す。BSC の費用では、先行研究[22]を用いて年間の入院リスクを 3.1%と設定した。

表 4-3 シナリオ分析の結果(分析対象集団(b))

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
BSC の費用	NDB の集計結果	先行研究[22]における設定	6,045,505	0.15	921,364	6,327,731
治療ライン数	三次治療まで	二次治療まで	6,045,505	0.18	1,447,761	8,004,245
		一次治療まで	6,045,505	0.23	2,294,053	9,827,751

4.4 分析結果の解釈

デュークラバシチニブの費用対効果評価に関するレビュー及び再分析の結果の解釈を、表 4-4-1、表 4-4-2 の通り要約する。

表 4-4-1 分析結果の解釈

分析対象集団	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬 (a)(b)をそれぞれ対象とする。 (a) 全身療法終了後、既存の生物学的製剤を使用していない患者
比較対照技術	イクセキズマブ、リサンキズマブ、ビメキズマブのうち最も安価なもの (評価対象技術:デュークラバシチニブ。ただし、デュークラバシチニブの効果不十分な場合は上記の生物学的製剤に切り替える。)
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input checked="" type="checkbox"/> その他(追加的有用性なし(効果が劣る))
そのように判断した理由	NMA の結果、10~16 週時点におけるデュークラバシチニブのリサンキズマブ 150 mg に対する PASI 50、75、90、100 達成オッズ比はいずれも 1 を下回っているため。

表 4-4-2 分析結果の解釈

分析対象集団	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬 (a)(b)をそれぞれ対象とする。 (b) 全身療法歴のない患者
比較対照技術	アプレミラスト(評価対象技術:デュークラバシチニブ)
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目

<p>ICER の所属する確率が最も高いと考える区間</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
<p>そのように判断した理由</p>	<p>費用効果分析による再分析の結果、デュークラバシチニブはアプレミラストと比較して ICER が 6,045,505 円/QALY であることが示されたため。</p>

4.5 価格調整率の重み

4.5.1 製造販売業者の推計

製造販売業者は先行研究および臨床専門家への意見聴取から分析対象集団の患者割合について以下の通り推計した。

- ・ 分析対象集団(a): 10%
- ・ 分析対象集団(b): 90%

4.5.2 公的分析の推計

公的分析では、製造販売業者の推計の妥当性を確認するために、NDB を用いて患者数を表 4-5-2-1 の通り推計した。NDB の解析方法は「7.1 NDB 解析」に示す。

表 4-5-2-1 デュークラバシチニブを処方された患者の処方前 12 か月間の内服薬処方の有無

		患者数(人)
内服薬*処方の有無	処方あり	570
	処方なし	284

*アプレミラスト、エトレチナート、シクロスポリン、メトレキサート

以上の結果から算出された各分析対象集団の患者割合は表 4-5-2-2 の通りである。

	患者数(人)	患者割合
分析対象集団(a)	570	66.7%
分析対象集団(b)	284	33.3%

製造販売業者の推計ではデュークラバシチニブ処方前の状況を検討しておらず、患者割合の推計方法に課題があるため、NDB を用いた処方患者数に基づき推計された値を価格調整の重みとして用いることが妥当であると考えた。

5. 参考分析

5.1 分析対象集団(a)の費用効果分析について

「2.4 追加的有用性の有無に関する評価」に記載の通り、分析対象集団(a)においてデュークラバシチニブはリサンキズマブに対して追加的有用性なし(効果が劣る)と判断したため、「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第3版」6.2項に従い公的分析では費用効果分析を実施していない。

一方で製造販売業者が実施した基本分析については分析対象集団(b)と同様に QOL 値及び BSC の費用に課題があるため、参考分析として分析対象集団(a)における再分析を実施した。

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 5-1-1、表 5-1-2 に示す。

表 5-1-1 分析対象集団(a)における製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
デュークラバシチニブ	19.18	-0.28	32,838,869	-7,098,272	24,974,272 foregone
リサンキズマブ	19.47		39,937,142		

表 5-1-2 分析対象集団(a)における再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
デュークラバシチニブ	20.36	-0.17	30,068,125	-7,339,408	42,682,616 foregone
リサンキズマブ	20.53		37,407,532		

5.2 投与方法による disutility について

シナリオ分析において製造販売業者は投与方法による disutility を適用した場合、分析対象集団(a)におけるデュークラバシチニブのリサンキズマブに対する増分 QALY が-0.03(基本分析における増分 QALY:-0.28)であることを示した。「2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要」に記載した通り、尋常性乾癬ではない疾患の先行研究を引用している等、製造販売業者による disutility の設定には課題がある。さらに、製造販売業者は費用効果分析に投与方法による disutility を適用する際に、皮下注射 1 回あたり-0.004QALY の disutility を適用している。一方で先行研究では健康状態が同じ状態で2年間生存する場合、無治療と比べて、皮下注射を4週間に1回受けることによる disutility が 0.004 で

あることを示しており、製造販売業者の設定は皮下注射による disutility を過大推計している。注射薬による disutility の値に -0.004QALY/年 を適用した場合、分析対象集団(a)におけるデュークラバシチニブのリサンキズマブに対する増分 QALY は -0.26 であり、投与方法による disutility は分析対象集団(a)における増分 QALY に大きな影響を与えないことが示された。

6. 参考文献

- [1] Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5(5):Cd011535.
- [2] NICE. Deucravacitinib for treating moderate to severe plaque psoriasis Technology appraisal guidance [TA907] 2023 [updated 2023 June 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta907>.
- [3] NICE. Introduction to health technology evaluation 2022 [updated 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/introduction-to-health-technology-evaluation>.
- [4] SMC. deucravacitinib (Sotyktu) 2023 [updated 2023 Dec 11]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/deucravacitinib-sotyktu-full-smc2581/>.
- [5] IQWiG. [A23-34] Deucravacitinib (plaque psoriasis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V 2023 [updated 2023 Jul 17]. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-34.html>.
- [6] CADTH. deucravacitinib 2023 [updated 2023 Aug 8]. Available from: <https://www.cadth.ca/deucravacitinib>.
- [7] PBAC. Deucravacitinib: Tablet 6 mg; Sotyktu®-November 2022 – March 2023 PBAC Meetings. 2023 [updated 2023 Jun 30]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/deucravacitinib-sotyktu-PSD-November-2022>.
- [8] Zug KA, Littenberg B, Baughman RD, Kneeland T, Nease RF, Sumner W, et al. Assessing the preferences of patients with psoriasis. A quantitative, utility approach. *Arch Dermatol.* 1995;131(5):561-8.
- [9] PBAC. Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016 [updated 2016 Sep]. Available from: <https://pbac.pbs.gov.au/>.
- [10] Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):29-39.

- [11] Imafuku S, Tada Y, Hippeli L, Banerjee S, Morita A, Ohtsuki M. Efficacy and safety of the selective TYK2 inhibitor, deucravacitinib, in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, global phase 3 trial. *J Dermatol*. 2023;50(5):588-95.
- [12] Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(1):40-51.
- [13] Feldman SR, Holmen Moeller A, Erntoft Idemyr ST, González JM. Relative Importance of Mode of Administration in Treatment Preferences among Plaque Psoriasis Patients in the United States. *J Health Econ Outcomes Res*. 2017;4(2):141-57.
- [14] Matza LS, Cutts KN, Stewart KD, Norrbacka K, García-Pérez LE, Boye KS. Health state utilities associated with treatment process for oral and injectable GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Qual Life Res*. 2021;30(7):2033-43.
- [15] Matza LS, Deger KA, Vo P, Maniyar F, Goadsby PJ. Health state utilities associated with attributes of migraine preventive treatments based on patient and general population preferences. *Qual Life Res*. 2019;28(9):2359-72.
- [16] Davies EW, Llewellyn S, Beaudet A, Kosmas CE, Gin-Sing W, Doll HA. Elicitation of health state utilities associated with the mode of administration of drugs acting on the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1079-88.
- [17] Matza LS, Cong Z, Chung K, Stopeck A, Tonkin K, Brown J, et al. Utilities associated with subcutaneous injections and intravenous infusions for treatment of patients with bone metastases. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:855-65.
- [18] NICE. Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis Technology appraisal guidance [TA511] 2018 [updated 2018 Mar 21]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta511>.
- [19] NICE. Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis Technology appraisal guidance [TA350] 2015 [updated 2015 Jul

- 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350>.
- [20] 厚生労働省. 平成 29 年簡易生命表の概況 2017 [updated 2018 Sep 20].
Available from:
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life17/index.html>.
- [21] Igarashi A, Graham CN, Gilloteau I, Tani Y. Evaluating the cost-effectiveness of secukinumab in moderate-to-severe psoriasis: a Japanese perspective. *J Med Econ.* 2018:1-9.
- [22] Saeki H, Ishii K, Joshi A, Bensimon AG, Yang H, Kawaguchi I. An economic evaluation of risankizumab versus other biologic treatments of moderate to severe plaque psoriasis in Japan. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(1):229-39.

7. 参考資料

7.1 NDB 解析

費用対効果評価における当該選定品目について NDB を用いた分析を行ったので、その目的、方法及び結果を以下に示す。

7.1.1 入院割合の推計

目的

分析の目的は尋常性乾癬患者における年間の入院割合を推計することである。

方法

対象患者

分析は患者単位で実施した。患者 ID として、ID1(保険者番号、被保険者証記号・番号、生年月日、性別に由来)、及び ID2(氏名、生年月日、性別に由来)の両者を統合した ID0 を用いた。分析対象期間は、2022 年 8 月～2023 年7月とし、医科(入院、入院外)レセプト、DPC レセプトにおいて尋常性乾癬(ICD-10 code:L400)の傷病名が付与されており、内服薬または生物学的製剤のいずれかが処方(表 7-1-3 参照)または光線療法が実施(表 7-1-4 参照)されている患者を分析対象集団とした。なお、全身性膿疱性乾癬(ICD-10 code: L401)または関節障害性乾癬(ICD-10 code: L405)が付与されているものを対象から除外した。

集計方法

分析対象患者における分析対象期間内の入院の有無を算出した。

集計結果

集計結果を表 7-1-1 に示す。尋常性乾癬患者における年間の入院割合は 13.01%であった。

表 7-1-1 尋常性乾癬患者における年間の入院割合

	入院あり	入院なし	計
尋常性乾癬患者(人)	18,114	12,1100	139,214
割合(%)	13.01%	86.99%	

7.1.2 患者割合の推計

目的

分析の目的は尋常性乾癬患者におけるデュクラバシチニブ処方前の内服薬処方状況を明らかにすることである。

方法

対象患者

分析は患者単位で実施した。患者 ID として、ID1(保険者番号、被保険者証記号・番号、生年月日、性別に由来)、及び ID2(氏名、生年月日、性別に由来)の両者を統合した ID0 を用いた。分析対象集団は、医科(入院、入院外)レセプト、DPC レセプトにおいて、デュクラバシチニブが処方(表 7-1-3 参照)されている尋常性乾癬(ICD-10 code:L400)患者で、デュクラバシチニブ処方開始前 12 か月間のレセプトを分析対象とした。また、デュクラバシチニブ処方開始月において全身性膿疱性乾癬(ICD-10 code: L401)または関節障害性乾癬(ICD-10 code: L405)が付与されている患者及びデュクラバシチニブ処方開始前 12 か月間に一度でも生物学的製剤(表 7-1-3 参照)が処方された患者は分析対象外とした。

集計方法

分析対象患者におけるデュクラバシチニブ処方開始前 12 か月の内服薬(アプレミラスト、エトレチナート、シクロスポリン、メトレキサート)の処方状況を検討した。

集計結果

集計結果を表 7-1-2 に示す。デュクラバシチニブ処方 12 か月前に内服薬が処方されている患者は 66.7%、内服薬が処方されていない患者は 33.3%であった。

表 7-1-2 デュクラバシチニブを処方された患者の処方前 12 か月間の内服薬処方の有無

		患者数(人)
内服薬*処方の有無	処方あり	570
	処方なし	284

*アプレミラスト、エトレチナート、シクロスポリン、メトレキサート

表 7-1-3 対象医薬品一覧

レセプト電算処理システム用コード	項目名	一般名
622926001	ソーティクツ錠6mg	デュクラバシチニブ
622533801	オテズラ錠10mg	アプレミラスト

622533901	オテズラ錠20mg	アプレミラスト
622534001	オテズラ錠30mg	アプレミラスト
613990072	チガソソカプセル10 10mg	エトレチナート
613990073	チガソソカプセル25 25mg	エトレチナート
620882601	サンディミュン内用液10%	シクロスポリン
610443018	ネオオーラル10mgカプセル	シクロスポリン
610443019	ネオオーラル25mgカプセル	シクロスポリン
610443020	ネオオーラル50mgカプセル	シクロスポリン
621326201	ネオオーラル内用液10%	シクロスポリン
621483605	シクロスポリンカプセル25mg「VTRS」	シクロスポリン
621483705	シクロスポリンカプセル50mg「VTRS」	シクロスポリン
621637804	シクロスポリンカプセル10mg「VTRS」	シクロスポリン
621674701	シクロスポリンカプセル25mg「日医工」	シクロスポリン
621674801	シクロスポリンカプセル50mg「日医工」	シクロスポリン
621677601	シクロスポリンカプセル25mg「TC」	シクロスポリン
621677701	シクロスポリンカプセル50mg「TC」	シクロスポリン
621685604	シクロスポリン細粒17%「VTRS」	シクロスポリン
621732201	シクロスポリンカプセル10mg「日医工」	シクロスポリン
621738001	シクロスポリンカプセル10mg「TC」	シクロスポリン
621743306	シクロスポリンカプセル25mg「BMD」	シクロスポリン
621743406	シクロスポリンカプセル50mg「BMD」	シクロスポリン
622043804	シクロスポリンカプセル10mg「BMD」	シクロスポリン
622056201	シクロスポリンカプセル10mg「トーワ」	シクロスポリン
622056301	シクロスポリンカプセル25mg「トーワ」	シクロスポリン
622056401	シクロスポリンカプセル50mg「トーワ」	シクロスポリン
622741800	シクロスポリン10mgカプセル	シクロスポリン
622741900	シクロスポリン25mgカプセル	シクロスポリン
622742000	シクロスポリン50mgカプセル	シクロスポリン
622879101	シクロスポリンカプセル10mg「サンド」	シクロスポリン
622879201	シクロスポリンカプセル25mg「サンド」	シクロスポリン
622879301	シクロスポリンカプセル50mg「サンド」	シクロスポリン
610432016	リウマトレックスカプセル 2mg	メトトレキサート
620004082	メトトレキサートカプセル2mg「サワイ」	メトトレキサート
620004083	メトトレキサートカプセル2mg「トーワ」	メトトレキサート

621642203	メトトレキサートカプセル2mg「サンド」	メトトレキサート
621734801	メトトレキサートカプセル2mg「SN」	メトトレキサート
622642401	メトトレキサートカプセル2mg「DK」	メトトレキサート
620004084	メトトレキサート錠2mg「タナベ」	メトトレキサート
621622602	メトトレキサート錠2mg「あゆみ」	メトトレキサート
622581501	メトトレキサート錠2mg「トーフ」	メトトレキサート
622630501	メトトレキサート錠2mg「日医工」	メトトレキサート
622634501	メトトレキサート錠2mg「ダイト」	メトトレキサート
622841001	メトトレキサート錠2mg「日本臓器」	メトトレキサート
622869601	メトトレキサート錠2mg「JG」	メトトレキサート
622945001	メトトレキサート錠1mg「日本臓器」	メトトレキサート
640462006	レミケード点滴静注用100 100mg	インフリキシマブ
622378801	インフリキシマブBS点滴静注用100mg 「NK」	インフリキシマブ
622577001	インフリキシマブBS点滴静注用100mg 「CTH」	インフリキシマブ
622590801	インフリキシマブBS点滴静注用100mg 「あゆみ」	インフリキシマブ
622596901	インフリキシマブBS点滴静注用100mg 「日医工」	インフリキシマブ
622651501	インフリキシマブBS点滴静注用100mg 「ファイザー」	インフリキシマブ
622509701	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL	アダリムマブ
622509801	ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL	アダリムマブ
622608801	ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL	アダリムマブ
622608901	ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL	アダリムマブ
622609001	ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL	アダリムマブ
629911201	アダリムマブBS皮下注20mgシリンジ 0.4mL「FKB」	アダリムマブ
629911301	アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ 0.8mL「FKB」	アダリムマブ
629911401	アダリムマブBS皮下注40mgペン0.8 mL「FKB」	アダリムマブ
629913501	アダリムマブBS皮下注20mgシリンジ	アダリムマブ

	0.4mL「第一三共」	
629913601	アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ 0.8mL「第一三共」	アダリムマブ
629913701	アダリムマブBS皮下注40mgペン0.8 mL「第一三共」	アダリムマブ
629917401	アダリムマブBS皮下注20mgシリンジ 0.2mL「MA」	アダリムマブ
629917501	アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ 0.4mL「MA」	アダリムマブ
629917601	アダリムマブBS皮下注80mgシリンジ 0.8mL「MA」	アダリムマブ
629917701	アダリムマブBS皮下注40mgペン0.4 mL「MA」	アダリムマブ
629924901	アダリムマブBS皮下注20mgシリンジ 0.2mL「CTNK」	アダリムマブ
629925001	アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ 0.4mL「CTNK」	アダリムマブ
629925101	アダリムマブBS皮下注80mgシリンジ 0.8mL「CTNK」	アダリムマブ
629925201	アダリムマブBS皮下注40mgペン0.4 mL「CTNK」	アダリムマブ
629925301	アダリムマブBS皮下注80mgペン0.8 mL「CTNK」	アダリムマブ
622046501	ステラーラ皮下注45mgシリンジ 0.5m L	ウステキヌマブ
622518901	コセンティクス皮下注150mgペン 1mL	セクキヌマブ
629918001	コセンティクス皮下注75mgシリンジ 0. 5mL	セクキヌマブ
629921801	コセンティクス皮下注300mgペン 2mL	セクキヌマブ
622508101	トルツ皮下注80mgオートインジェクター 1mL	イキセキズマブ
622508201	トルツ皮下注80mgシリンジ 1mL	イキセキズマブ
622510201	ルミセフ皮下注210mgシリンジ 1.5m L	プロダルマブ

622609201	トテムフィア皮下注100mgシリンジ 1mL	グセルクマブ
622677601	スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL	リサンキズマブ
629916401	スキリージ皮下注150mgシリンジ1mL	リサンキズマブ
629916501	スキリージ皮下注150mgペン1mL	リサンキズマブ
629921601	スキリージ皮下注360mgオートドージャー 2.4mL	リサンキズマブ
622224501	シムジア皮下注200mgシリンジ 1mL	セルトリズマブペゴル
622654701	シムジア皮下注200mgオートクリックス 1mL	セルトリズマブペゴル
629908601	イルミア皮下注100mgシリンジ 1mL	チルドラキズマブ
629915301	ビンゼレックス皮下注160mgシリンジ 1mL	ビメキズマブ
629915401	ビンゼレックス皮下注160mgオートインジェクター 1mL	ビメキズマブ

表 7-1-4 対象医科診療行為一覧

レセプト電算処理システム用コード	項目名
140028810	皮膚科光線療法(赤外線又は紫外線)
140029010	皮膚科光線療法(長波・中波紫外線、290nm以上315nm以下)
140051510	皮膚科光線療法(中波紫外線、308nm以上313nm以下)

7.2 SR で特定した文献一覧

表 7-2 SR で特定した文献一覧

試験名	書誌情報
AlMutairi, 2021	AlMutairi, N., Eassa, B. I.. Comparing the efficacy and safety of IL-17 inhibitors for treatment of moderate-to-severe psoriasis: a randomized double blind pilot study with a review of literature. <i>Postepy dermatologii i alergologii</i> . 2021. 38:281-288
POETYK PSO-1	Armstrong, A. W., Gooderham, M., Warren, R. B., Papp, K. A., Strober, B., Thaçi, D., Morita, A., Szepietowski, J. C., Imafuku, S., Colston, E., Throup, J., Kundu, S., Schoenfeld, S., Linaberry, M., Banerjee, S., Blauvelt, A. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2023. 88(1):29-39.
Asahina, 2010	Asahina, A., Nakagawa, H., Etoh, T., Ohtsuki, M.. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. <i>Journal of Dermatology</i> . 2010. 37:299-310
CLARITY	Bagel, J, Nia, J, Hashim, PW, Patekar, M, De Vera, A, Hugot, S, Sheng, K, Xia, S, Gilloteau, I, Muscianisi, E, Blauvelt, A and Lebwohl, M. Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results). <i>Dermatology and Therapy</i> . 2018. 8:571-579
RESTORE1	Barker, J, Hoffmann, M, Wozel, G, Ortonne, JP, Zheng, H, Van Hoogstraten, H and Reich, K. Efficacy and safety of infliximab vs. Methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). <i>British Journal of Dermatology</i> . 2011. 165:1109-1117
IMMhance	Blauvelt, A, Leonardi, CL, Gooderham, M, Papp, KA, Philipp, S, Wu, JJ, Igarashi, A, Flack, M, Geng, Z, Wu, T, Camez, A, Williams, D and Langley, RG. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in Patients With Moderate to

	Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatology. 2020. 156:649-658
Blauvelt, 2021	Blauvelt, A., Gordon, K. B., Lee, P., Bagel, J., Sofen, H., Lockshin, B., Soliman, A. M., Geng, Z., Zhan, T., Alperovich, G., Stein Gold, L. Efficacy, safety, usability, and acceptability of risankizumab 150 mg formulation administered by prefilled syringe or by an autoinjector for moderate to severe plaque psoriasis. Journal of dermatological treatment. 2022. 33:2085-2093
VOYAGE 1	Blauvelt, A., Papp, K. A., Griffiths, C. E. M., Randazzo, B., Wasfi, Y., Shen, Y. K., Li, S., Kimball, A. B.. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017. 76:405-417
FEATURE	Blauvelt, A., Prinz, J. C., Gottlieb, A. B., Kingo, K., Sofen, H., Ruer-Mulard, M., Singh, V., Pathan, R., Papavassilis, C., Cooper, S.. Secukinumab administration by pre-filled syringe: Efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). British Journal of Dermatology. 2015. 172:484-493
Cai, 2017	Cai, L, Gu, J, Zheng, J, Zheng, M, Wang, G, Xi, LY, Hao, F, Liu, XM, Sun, QN, Wang, Y, Lai, W, Fang, H, Tu, YT, Sun, Q, Chen, J, Gao, XH, Gu, Y, Teixeira, HD, Zhang, JZ and Okun, MM. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2017. 31:89-95
CAIN457A2 318	Cai, L, Zhang, JZ, Yao, X, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favorable safety profile over 52 weeks in Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis. Chinese medical journal. 2020. 133(22):2665-2673
Chaudhari, 2001	Chaudhari, U., Romano, P., Mulcahy, L. D., Dooley, L. T., Baker, D. G., Gottlieb, A. B.. Efficacy and safety of infliximab monotherapy

	for plaque-type psoriasis: A randomised trial. Lancet. 2001. 357:1842-1847
ORION	Ferris, L. K., Ott, E., Jiang, J., Hong, H. C. H., Li, S., Han, C., Baran, W.. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study. Journal of Dermatological Treatment. 2020. 31:152-159
Flystrom, 2008	Flytstrom, I, Stenberg, B, Svensson, A and Bergbrant, IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: Effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. British Journal of Dermatology. 2008. 158:116-121
VIP-U	Gelfand, JM, Shin, DB, Alavi, A, Torigian, DA, Werner, T, Papadopoulos, M, Takeshita, J, Noe, MH, Dey, AK, Playford, MP and Mehta, NN. A Phase IV, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study of the Effects of Ustekinumab on Vascular Inflammation in Psoriasis (the VIP-U Trial). Journal of Investigative Dermatology. 2020. 140:85-93.e2
VIP-S	Gelfand, JM, Shin, DB, Duffin, KC, Armstrong, AW, Blauvelt, A, Tyring, SK, Menter, A, Gottlieb, S, Lockshin, BN, Simpson, EL, Kianifard, F, Sarkar, RP, Muscianisi, E, Steadman, J, Ahlman, MA, Playford, MP, Joshi, AA, Dey, AK, Werner, TJ, Alavi, A and Mehta, NN. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Secukinumab on Aortic Vascular Inflammation in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (VIP-S). Journal of Investigative Dermatology. 2020. 140:1784-1793.e2
Goldminz, 2015	Goldminz, AM, Suarez-Farinas, M, Wang, AC, Dumont, N, Krueger, JG and Gottlieb, AB. CCL20 and IL22 messenger RNA expression after adalimumab vs methotrexate treatment of psoriasis: A randomized clinical trial. JAMA Dermatology. 2015. 151:837-846
UNCOVER-1 UNCOVER-2 UNCOVER-3	Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al.. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. New england journal of medicine. 2016. 375:345-356
X-PLORE	Gordon, K. B., Duffin, K. C., Bissonnette, R., Prinz, J. C., Wasfi, Y., Li, S., Shen, Y. K., Szapary, P., Randazzo, B., Reich, K.. A phase 2

	trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2015. 373:136-144
UltIMMa-1 UltIMMa-2	Gordon, K. B., Strober, B., Lebwohl, M., Augustin, M., Blauvelt, A., Poulin, Y., Papp, K. A., Sofen, H., Puig, L., Foley, P., Ohtsuki, M., Flack, M., Geng, Z., Gu, Y., Valdes, J. M., Thompson, E. H. Z., Bachelez, H.. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. <i>The Lancet</i> . 2018. 392:650-661
BE READY	Gordon, KB, Foley, P, Krueger, JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2021. 397(10273):475-486
M02-528	Gordon, KB, Langley, RG, Leonardi, C, Toth, D, Menter, MA, Kang, S, Heffernan, M, Miller, B, Hamlin, R, Lim, L, Zhong, J, Hoffman, R and Okun, MM. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2006. 55:598-606
IXORA-R	Blauvelt, A., Papp, K., Gottlieb, A., Jarell, A., Reich, K., Maari, C., Gordon, K. B., Ferris, L. K., Langley, R. G., Tada, Y., Lima, R. G., Elmaraghy, H., Gallo, G., Renda, L., Park, S. Y., Burge, R., Bagel, J. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. <i>British Journal of Dermatology</i> . 2020. 182(6):1348-1358
SPIRIT	Gottlieb, A. B., Evans, R., Li, S., Dooley, L. T., Guzzo, C. A., Baker, D., Bala, M., Marano, C. W., Menter, A.. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2004. 51:534-542
CIMPASI-1 CIMPASI-2	Gottlieb, AB, Blauvelt, A, Thaci, D, Leonardi, CL, Poulin, Y, Drew, J, Peterson, L, Arendt, C, Burge, D and Reich, K. Certolizumab pegol

	for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). Journal of the American Academy of Dermatology. 2018. 79:302
Heydendael , 2003	Heydendael, VMR, Spuls, PI, Opmeer, BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. New England Journal of Medicine. 2003. 349(7):658-665
Igarashi, 2012	Igarashi, A., Kato, T., Kato, M., Song, M., Nakagawa, H.. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. Journal of Dermatology. 2012. 39:242-252
CAIN457A2 223	Krueger, J. G., Wharton, K. A., Schlitt, T., Suprun, M., Torene, R. I., Jiang, X., Wang, C. Q., Fuentes-Duculan, J., Hartmann, N., Peters, T., Koroleva, I., Hillenbrand, R., Letzkus, M., Yu, X., Li, Y., Glueck, A., Hasselberg, A., Flannery, B., Suarez-Farinas, M., Hueber, W.. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019. 144:750-763
ERASURE FIXTURE	Langley, RG, Elewski, BE, Lebwohl, M, Reich, K, Griffiths, CEM, Papp, K, Puig, L, Nakagawa, H, Spelman, L, Sigurgeirsson, B, Rivas, E, Tsai, TF, Wasel, N, Tying, S, Salko, T, Hampele, I, Notter, M, Karpov, A, Helou, S and Papavassilis, C. Secukinumab in plaque psoriasis - Results of two phase 3 trials. New England Journal of Medicine. 2014. 371:326-338
CIMPACT	Lebwohl, M, Blauvelt, A, Paul, C, Sofen, H, Weglowska, J, Piguet, V, Burge, D, Rolleri, R, Drew, J, Peterson, L and Augustin, M. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). Journal of the American Academy of Dermatology. 2018. 79:266-276.e5
AMAGINE-2 AMAGINE-3	Lebwohl, M., Strober, B., Menter, A., Gordon, K., Weglowska, J., Puig, L., Papp, K., Spelman, L., Toth, D., Kerdel, F., Armstrong, A. W., Stingl, G., Kimball, A. B., Bachelez, H., Wu, J. J., Crowley, J.,

	Langley, R. G., Blicharski, T., Paul, C., Lacour, J. P., Tyring, S., Kircik, L., Chimenti, S., Duffin, K. C., Bagel, J., Koo, J., Aras, G., Li, J., Song, W., Milmont, C. E., Shi, Y., Erondur, N., Klekotka, P., Kotzin, B., Nirula, A.. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2015. 373:1318-1328
PHOENIX 1	Leonardi, CL, Kimball, AB, Papp, KA, Yeilding, N, Guzzo, C, Wang, Y, Li, S, Dooley, LT and Gordon, KB. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). <i>The Lancet</i> . 2008. 371:1665-1674
Li, 2022	Li, X., Zheng, J., Pan, W. L., Zheng, M., Lu, Y., Li, F. Q., Ding, Y. F., Zhang, J. Z., Li, H. Y., Rui, W. L. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Chinese Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 60-Week Results from a Phase 3 Study. <i>International Journal of Dermatology and Venereology</i> . 2022. 5(4):181-190.
Meffert, 1997	Meffert, H, Brautigam, M, Farber, L and Weidinger, G. Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: Treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. <i>Acta Dermato-Venereologica</i> . 1997. 77:137-141
REVEAL	Menter, A, Tyring, SK, Gordon, K, Kimball, AB, Leonardi, CL, Langley, RG, Strober, BE, Kaul, M, Gu, Y, Okun, M and Papp, K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2008. 58:106-115
EXPRESS II	Menter, A., Feldman, S. R., Weinstein, G. D., Papp, K., Evans, R., Guzzo, C., Li, S., Dooley, L. T., Arnold, C., Gottlieb, A. B.. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2007. 56:31.e1-31.e15
Nakagawa, 2016	Nakagawa, H., Niuro, H., Ootaki, K.. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese

	patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. <i>Journal of Dermatological Science</i> . 2016. 81:44-52
VIP	Noe, MH, Wan, MT, Shin, DB, Armstrong, AW, Duffin, KC, Chiesa Fuxench, ZC, Kalb, RE, Menter, A, Simpson, EL, Takeshita, J, Tying, SK, Van Voorhees, AS, Mehta, NN and Gelfand, JM. Patient-reported outcomes of adalimumab, phototherapy, and placebo in the Vascular Inflammation in Psoriasis Trial: A randomized controlled study. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2019. 81:923-930
IMMpress	Odnopozova L, Edin A, Sukharev A, et al. Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in the Russian Federation. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2022;12(9):2063-2075. doi:10.1007/s13555-022-00776-0
SustaIMM	Ohtsuki, M, Fujita, H, Watanabe, M, Suzaki, K, Flack, M, Huang, X, Kitamura, S, Valdes, J and Igarashi, A. Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the SustaIMM phase 2/3 trial. <i>Journal of Dermatology</i> . 2019. 46:686-694
Ohtsuki, 2018	Ohtsuki, M, Kubo, H, Morishima, H, Goto, R, Zheng, R and Nakagawa, H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Journal of Dermatology</i> . 2018. 45:1053-1062
Ohtsuki, 2017	Ohtsuki, M., Okubo, Y., Komine, M., Imafuku, S., Day, R. M., Chen, P., Petric, R., Maroli, A., Nemoto, O.. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial. <i>Journal of dermatology</i> . 2017. 44:873-884
P05495	Papp, K, Thaci, D, Reich, K, Riedl, E, Langley, RG, Krueger, JG, Gottlieb, AB, Nakagawa, H, Bowman, EP, Mehta, A, Li, Q, Zhou, Y and Shames, R. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-

	23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIB randomized placebo-controlled trial. British Journal of Dermatology. 2015. 173:930-939
Papp, 2012 (1462)	Papp, K. A., Leonardi, C., Menter, A., Ortonne, J. P., Krueger, J. G., Kricorian, G., Aras, G., Li, J., Russell, C. B., Thompson, E. H. Z., Baumgartner, S.. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. New England Journal of Medicine. 2012. 366:1181-1189
Papp, 2012 (1429)	Papp, K., Cather, J. C., Rosoph, L., Sofen, H., Langley, R. G., Matheson, R. T., Hu, C., Day, R. M.. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. Lancet. 2012.380:738-46
ESTEEM 1	Papp, K., Reich, K., Leonardi, C. L., Kircik, L., Chimenti, S., Langley, R. G. B., Hu, C., Stevens, R. M., Day, R. M., Gordon, K. B., Korman, N. J., Griffiths, C. E. M. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). Journal of the American Academy of Dermatology. 2015. 73:37-49
PHOENIX 2	Papp, KA, Langley, RG, Lebwohl, M, Krueger, GG, Szapary, P, Yeilding, N, Guzzo, C, Hsu, MC, Wang, Y, Li, S, Dooley, LT and Reich, K. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). The Lancet. 2008. 371:1675-1684
BE ABLE 1	Papp, KA, Merola, JF, Gottlieb, AB, Griffiths, CEM, Cross, N, Peterson, L, Cioffi, C and Blauvelt, A. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 2018. 79:277-286
AMAGINE-1	Papp, KA, Reich, K, Paul, C, Blauvelt, A, Baran, W, Bolduc, C, Toth, D, Langley, RG, Cather, J, Gottlieb, AB, Thaci, D, Krueger, JG,

	Russell, CB, Milmont, CE, Li, J, Klekotka, PA, Kricorian, G and Nirula, A. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. <i>British Journal of Dermatology</i> . 2016. 175:273-86
JUNCTURE	Paul, C, Lacour, JP, Tedremets, L, Kreutzer, K, Jazayeri, S, Adams, S, Guindon, C, You, R and Papavassilis, C. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: A randomized, controlled trial (JUNCTURE). <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> . 2015. 29:1082-1090
ESTEEM 2	Paul, C., Cather, J., Gooderham, M., Poulin, Y., Mrowietz, U., Ferrandiz, C., Crowley, J., Hu, C., Stevens, R. M., Shah, K., Day, R. M., Girolomoni, G., Gottlieb, A. B.. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: A phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). <i>British Journal of Dermatology</i> . 2015. 173:1387-1399
BE RADIANT	Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, Paul C, De Cuyper D, Vanvoorden V, Madden C, Cioffi C, Peterson L, Blauvelt A. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. <i>N Engl J Med</i> . 2021 Jul 8;385(2):142-15
VOYAGE 2	Reich, K, Armstrong, AW, Foley, P, Song, M, Wasfi, Y, Randazzo, B, Li, S, Shen, YK and Gordon, KB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2017. 76:418-431
ECLIPSE	Reich, K., Armstrong, A. W., Langley, R. G., Flavin, S., Randazzo, B., Li, S., Hsu, M. C., Branigan, P., Blauvelt, A. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2019. 394(10201):831-839.

Reich, 2020	Reich, K., Augustin, M., Thaçi, D., Pinter, A., Leutz, A., Henneges, C., Schneider, E., Schacht, A., Dossenbach, M., Mrowietz, U. A 24-week multicentre, randomized, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of ixekizumab vs. fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis naive to systemic treatment. <i>British journal of dermatology</i> . 2020. 182(4):869-879.
LIBERATE	Reich, K, Gooderham, M, Green, L, Bewley, A, Zhang, Z, Khanskaya, I, Day, RM, Goncalves, J, Shah, K, Piguet, V and Soung, J. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> . 2017. 31:507-517
IMMvent	Reich, K, Gooderham, M, Thaci, D, Crowley, JJ, Ryan, C, Krueger, JG, Tsai, TF, Flack, M, Gu, Y, Williams, DA, Thompson, EHZ and Paul, C. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2019. 394:576-586
Reich, 2012	Reich, K, Ortonne, JP, Gottlieb, AB, Terpstra, IJ, Coteur, G, Tasset, C and Mease, P. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab certolizumab pegol: Results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. <i>British Journal of Dermatology</i> . 2012. 167:180-190
reSURFACE 1 reSURFACE 2	Reich, K, Papp, KA, Blauvelt, A, Tying, SK, Sinclair, R, Thaci, D, Nograles, K, Mehta, A, Cichanowitz, N, Li, Q, Liu, K, La Rosa, C, Green, S and Kimball, AB. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. <i>The Lancet</i> . 2017. 390:276-288
BE VIVID	Reich, K., Papp, K. A., Blauvelt, A., Langley, R. G., Armstrong, A., Warren, R. B., Gordon, K. B., Merola, J. F., Okubo, Y., Madden, C., Wang, M., Cioffi, C., Vanvoorden, V., Lebwohl, M. Bimekizumab

	versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. <i>Lancet (london, england)</i> . 2021. 397(10273): 487-498.
EXPRESS	Reich, K., Nestle, F. O., Papp, K., Ortonne, J. P., Evans, R., Guzzo, C., Li, S., Dooley, L. T., Griffiths, C. E. M.. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: A phase III, multicentre, double-blind trial. <i>Lancet</i> . 2005. 366:1367-1374
IXORA-S	Reich, K., Pinter, A., Lacour, J. P., Ferrandiz, C., Micali, G., French, L. E., Lomaga, M., Dutronc, Y., Henneges, C., Wilhelm, S., Hartz, S., Paul, C.. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. <i>British journal of dermatology</i> . 2017. 177:1014-1023
CHAMPION	Saurat, J. H., Stingl, G., Dubertret, L., Papp, K., Langley, R. G., Ortonne, J. P., Unnebrink, K., Kaul, M., Camez, A.. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). <i>British Journal of Dermatology</i> . 2008. 158:558-566
Seo, 2021	Seo, S. J., Shin, B. S., Lee, J. H., Jeong, H. Efficacy and safety of brodalumab in the Korean population for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled study. <i>Journal of dermatology</i> . 48:807-817
MATURE	Sigurgeirsson B, Browning J, Tying S, et al. Secukinumab demonstrates efficacy, safety, and tolerability upon administration by 2 ml autoinjector in adult patients with plaque psoriasis: 52-week results from MATURE, a randomized, placebo-controlled trial. <i>Dermatol Ther</i> . 2022;35(3):e15285. doi:10.1111/dth.15285
ALLURE	Sigurgeirsson, B., Schakel, K., Hong, C. H., Effendy, I., Placek, W., Rich, P., Keefe, D., Bruin, G., Charef, P., Fu, R., Hampele, I., Patekar, M.. Efficacy, tolerability, patient usability, and satisfaction with a 2 mL pre-filled syringe containing secukinumab 300 mg in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results from the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled ALLURE study. <i>Journal of Dermatological Treatment</i> . 2021.33:1718-1726

IMMpulse	Stein Gold, L. F., Bagel, J., Tying, S. K., Hong, H. C., Pavlovsky, L., Vender, R., Pinter, A., Reich, A., Drogaris, L., Wu, T., Patel, M., Soliman, A. M., Photowala, H., Stakias, V., Richter, S., Papp, K. A. Comparison of risankizumab and apremilast for the treatment of adults with moderate plaque psoriasis eligible for systemic therapy: results from a randomized, open-label, assessor-blinded phase IV study (IMMpulse). <i>British journal of dermatology</i> . 2023. 189(5):540-552
POETYK PSO-2	Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik, L., Gordon, K. B., Foley, P., Rich, P., Paul, C., Bagel, J., Colston, E., Throup, J., Kundu, S., Sekaran, C., Linaberry, M., Banerjee, S., Papp, K. A. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2023;88(1):40-51. doi:10.1016/j.jaad.2022.08.061
UNVEIL	Strober, B., Bagel, J., Lebwohl, M., Gold, L. S., Jackson, J. M., Chen, R., Goncalves, J., Pharm, D. E. L., Duffin, K. C.. Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate plaque psoriasis with lower BSA: Week 16 results from the unveil study. <i>Journal of Drugs in Dermatology</i> . 2017. 16:801-808
CLEAR	Thaci, D., Blauvelt, A., Reich, K., Tsai, T. F., Vanaclocha, F., Kingo, K., Ziv, M., Pinter, A., Hugot, S., You, R., Milutinovic, M.. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2015. 73:400-409
Umezawa, 2021	Umezawa, Y., Sakurai, S., Hoshii, N., Nakagawa, H. Certolizumab Pegol for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 16-Week Results from a Phase 2/3 Japanese Study. <i>Dermatology and therapy</i> . 2021. 11(2): 513-528.
CARIMA	Von Stebut, E, Reich, K, Thaci, D, Koenig, W, Pinter, A, Korber, A, Rassaf, T, Waisman, A, Mani, V, Yates, D, Frueh, J, Sieder, C, Melzer, N, Mehta, NN and Gori, T. Impact of Secukinumab on Endothelial

	Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. <i>Journal of Investigative Dermatology</i> . 2019.139:1054-1062
BE SURE	Warren, R. B., Blauvelt, A., Bagel, J., Papp, K. A., Yamauchi, P., Armstrong, A., Langley, R. G., Vanvoorden, V., De Cuyper, D., Cioffi, C., Peterson, L., Cross, N., Reich, K. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. <i>New England journal of medicine</i> . 2021. 385(2): 130-141.
IMMerge	Warren, RB, Blauvelt, A, Poulin, Y, Beeck, S, Kelly, M, Wu, T, Geng, Z and Paul, C. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): Results from a phase 3, randomised, open-label, efficacy assessor-blinded clinical trial. <i>British Journal of Dermatology</i> . 2021. 184:50-59
METOP	Warren, RB, Mrowietz, U, Von Kiedrowski, R, Niesmann, J., Wilsmann-Theis, D., Ghoreschi, K., Zschocke, I., Falk, T. M., Blödorn-Schlicht, N., Reich, K. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The Lancet</i> . 2017. 389(10068):528-537
Yang, 2012	Yang, H. Z., Wang, K., Jin, H. Z., Gao, T. W., Xiao, S. X., Xu, J. H., Wang, B. X., Zhang, F. R., Li, C. Y., Liu, X. M., Tu, C. X., Ji, S. Z., Shen, Y., Zhu, X. J.. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. <i>Chinese medical journal</i> . 2012. 125:1845-1851