

## 23 ( 附 ) 医療技術評価

脊髄性筋萎縮症の治療のためのヌシネルセン [ ID1069 ] 委員会文書和訳

### 40 . 臨床的エビデンスに対する ERG コメント

- ・ CHERISH におけるヌシネルセンに対する投与レジメンは市販承認と一致しなかった
- ・ 異なる解析対象集団の使用は所見の解釈を難しくする
- ・ 追跡調査期間が比較的短いー長期効果および用量調節の必要性は不明である
- ・ 疾患重症度、罹患期間および進行を考慮した治療に関する情報がない
  - 0 型または 4 型 SMA 患者に関するデータなし
  - サブグループデータが限定的である
  - 未病治療 (NURTURE) は魅力的だが難しい
  - 遺伝子診断を有する患者が症状を発症する時期や重症度が不明である

### 41 . 臨床効果に関する主要な問題

#### 疾患定義

- ・ 母集団は適切に定義されているか？
  - 0 型、1 型、2 型、3 型および 4 型 SMA 患者に対してヌシネルセンが考慮されるか？

#### 臨床的エビデンス

- ・ 臨床試験は臨床現場でのヌシネルセンの使用に関連しているか？
  - 英国人口に対する一般化可能性
  - 投与レジメン
- ・ エビデンスは SMA 患者の最も重要な転帰をとらえているか？
- ・ ヌシネルセンはどのくらい有効か？
  - 早期および後期発症 SMA
  - 発症前の患者
  - サブグループ
  - 長期的ベネフィット

### 42 . 費用対効果のエビデンス

### 43 . 経済モデル アプローチ

- ・ 2 つの異なるモデルの提示
  - 早期発症： 1 型 SMA 初発年齢： 5.58 カ月
  - 後期発症： 2 型 / 3 型 SMA 初発年齢： 43.71 カ月
- ・ 運動機能マイルストーンに基づく状態遷移アプローチ

- 早期発症: HINE-2
- 後期発症: HFMSE および WHO 基準
- ・ ヌシネルセンと通常ケア\*の比較
- ・ NHS および PSS の展望
- ・ 生存期間 (60 年\*\*および 80 年)
- ・ 費用と健康への影響について 3.5%において考慮

44.45 著作権により翻訳不許可

46. モデリングアプローチに関する ERG コメント

モデリングの複雑さ

- ・ モデルは非常に複雑でわかりにくい
- ・ ERG はモデルの簡易版を複製し、モデルは重大なエラーなく実行された

モデル構造は運動マイルストーンのみに焦点を当てている

- ・ ENDEAR および CHERISH 試験で測定された主要な転帰と一致している
- ・ 運動マイルストーンは重要であり、機器は適切である
- ・ しかしながら、運動機能は HRQoL の唯一の決定因子ではない
  - その他の症状 (呼吸機能、疼痛など) および活動に参加する能力も重要である

47. 臨床データの引用元

	早期発症	後期発症
状態分布の開始	ENDEAR からベースライン HINE-2	CHERISH からのベースライン HFMSE
遷移確率	0-13 カ月: ENDEAR からの HINE-2 データ 14 か月以上: ENDEAR および CS3A からの CHOP-INTEND の平均値および平均変化量	0-15 カ月: CHERISH からの HFMSE データ 16 か月以上: CHERISH、CS2 および CS12 からの HFMSE の平均値および平均変化量
全生存率	ENDEAR Gregoretti ら、Zerres ら 調整された一般母集団	CHERISH Zerres ら 一般母集団
脊柱側弯症手術の確率および時期	仮定、Haaker および Fajuk	Bladen ら、Haaker および Fajuk

#### 48. 遷移確率

- ・ 健康状態の遷移は、第 III 相試験 (ENDEAR および CHERISH) で観察されたデータに基づいており、重症度の低い健康状態に関しては第 II 相試験で補完されている
  - 試験の追跡調査期間中、遷移は観察されたデータに直接基づいていた
  - 試験の追跡調査後、4 カ月ごとの全サイクル\*に対して、単一遷移マトリックスを各モデルの各群に適用した

	早期発症	後期発症
試験期間	最大 13 カ月目までの 4 サイクルの HINE-2 データ	HFMSE data for 5 cycles, up to month 15
試験後	健康状態あたりの平均 CHOP-INTEND + CHOP-INTEND	状態あたりの平均 HFMSE + HFMSE 変化率

試験の追跡調査後、ヌシネルセンで治療された患者は悪化することはなく、通常ケアで治療された患者は改善しなかった

\* 早期発症モデルでは、追加マトリックスが 13 14 か月目に適用された。

#### 49. 遷移確率に対する ERG コメント(1)

ヌシネルセンでは悪化がなく、通常ケアでは改善がないという仮定は非常に楽観的であり、観察された試験データを反映していない

#### 臨床的アドバイス

- ・ 運動機能に対するヌシネルセンの長期的ベネフィットは非常に不明確である
- ・ 分布が存在する可能性が高く、一部の患者は改善し、一部の患者は悪化する

#### 遷移確率の計算

- ・ 会社のアプローチによると、CHOP INTEND スコアと HINE-2 健康状態が完全に相関していると仮定している
- ・ 健康状態間の CHOP INTEND 「閾値」は、ヌシネルセン群と通常ケア群間で異なる
- ・ CHOP INTEND および HFMSE の変化率は一定であると仮定している
- ・ 計算には、遷移確率 > 1 を回避するための制約が必要である

#### 50. 遷移確率に対する ERG コメント(2)

観察されたデータとモデル化されたデータ間の整合性

- ・ 試験では、ヌシネルセンを投与された患者の一部がより悪い健康状態に移行し、通常のケ

アを受けた患者の一部がより良い状態に移行した

初期発症 後期発症

51. 遷移確率に対する ERG コメント(2)

観察されたデータとモデル化されたデータ間の整合性(続き)

・会社の仮定では、生存している患者のほとんどが5~15年以内に最高の健康状態に達すると予測されているが、試験では確認されていない

早期発症 後期発症

52. 全生存率

・両方のモデルで、試験の追跡調査後、会社は、SMA の重症度が低い患者と同様の死亡リスクを有するように、最良の健康状態に死亡率調整を適用した。

-早期発症: 状態4~7: 1型 SMA 死亡リスク 10%および2型 SMA 死亡リスク 90%に基づく生存率

-後期発症: 状態5~6: 2型 SMA 死亡リスク 50%および一般母集団死亡リスク 50%に基づく生存率

53. 全生存率

・会社は、試験データ、外部試験データ、および調整された一般集団死亡率を組み合わせて用いて、全生存率をモデル化した

	初期発症			後期発症		
	状態 1-3	状態 4-7		状態 1-4	状態 5-6	
試験期間	ENDER					
試験後	Gregoretti ら	10%	90%	Zerres ら	50%	英国の一般母集団未調整
		Gregoretti ら	Zerres ら		Zerres ら	
	英国の一般母集団 HR-adj (HR=5185)	英国の一般母集団 HR-adj (HR=5185)	英国の一般母集団 HR-adj (HR=26.4)	英国の一般母集団 HR-adj (HR=26.4)	英国の一般母集団 HR-adj (HR=26.4)	

#### 54. 全生存率(3)

早期発症 後期発症

#### 55. 全生存率に対する ERG コメント

ERG は、モデル化された全生存率が楽観的であるという懸念を表明した

- ・アプローチの複雑さ

- 会社の複雑なアプローチには、十分に正当化されない重要な仮定が含まれていた

- より単純なパラメトリック外挿により、より妥当かつ明白になりうる

- ・外部データの使用

- Gregoretti ら：結果が臨床診療に当てはまるかどうか不明であり、ENDEAR の生存率と一致しなかった（年齢調整後でも）

- Zerres ら：試験母集団が CHERISH に類似しているかどうかを確認するには情報が不十分である

- 一般母集団：一定のハザード比が適用されるが、比例ハザードの仮定は成り立たない可能性がある

- ・治療効果 - 重要な懸念

- 主に健康状態が良好な状態での低死亡率に起因するヌシネルセンの OS ベネフィット(2型 SMA 死亡率の調整)

- ・試験追跡調査後に適用された「保守的な」ハザード比(1.0)が誤解を招く

- ・2型 SMA 死亡率(90%)に適用された重みの正当化が不十分である

- 臨床アドバイザーはこれを大規模で楽観的な仮定とみなしている

#### 56. 機密事項

健康に関連した生活の質

- ・後期発症 SMA 患者を対象とした CHERISH 試験で収集された PedsQL データ

- ・Khan らによって公開されたアルゴリズムを使用して EQ-5D にマッピング

- ・結果の効用値は、後期発症モデルの健康状態に直接適用された

- ・仮定された健康状態の対応に基づいて早期発症モデルに適応

早期発症モデル	後期発症モデル	効用値
マイルストーンなし	介助なしで座れるが、回れない	
軽度マイルストーン	独力で座り、回る	
中等度マイルストーン	独力で座り、回る	
介助なしで座る	座り、両手両膝をついてはう	
介助付きで立つ	介助付きで立つまたは歩く	
介助付きで歩く	介助なしで立つ	
介助なしで立つまたは歩く	介助なしで歩く	

遷移確率仮定により、最良状態と最悪状態の効用は結果に最も影響を与える

#### 57. 機密事項

健康に関連した生活の質：介護者

・各健康状態に介護者の不効用を適用することによりとらえられた、介護者に対する SMA の影響

-健康状態ごとに調整された SMA 患者の横断的研究に基づく介護者の効用 ( Bastida ら : ■)

-不効用をもたらす、平均一般母集団平均効用(30.88 歳、女性 80%:0.92)との比較

・-0.04 の死別による不効性も適用された

早期発症モデル	後期発症モデル	介護者 不効用
マイルストーンなし	介助なしで座れるが、回れない	
軽度マイルストーン	独力で座り、回る	
中等度マイルストーン		
介助なしで座る	座り、両手両膝をついてはう	
介助付きで立つ	介助付きで立つまたは歩く	
介助付きで歩く	介助なしで立つ	
介助なしで立つまたは歩く	介助なしで歩く	

引用元：会社の経済モデル

#### 58. 子供における効用

・PedsQL は、子供の健康に関連した生活の質を測定するためのツールである

-子供による自己報告：5～7 歳、8～12 歳、13～18 歳

-親による代理報告：2～4 歳、5～7 歳、8～12 歳、13～18 歳

-効用スコアを作成するために、PedsQL を別の尺度（例えば、EQ-5D-Y）にマッピングする必要がある

- ・成人 EQ-5D 評価セットを使用して評価
- ・EQ-5D-Y は、EQ-5D の子供向けバージョンである
- 子供による自己報告：8～18 歳
- 親による代理報告： 4～7 歳, 8～18 歳
- 検証済みの子供および青年の評価セットはまだ利用できない-成人 EQ-5D 評価セットを使用して評価
- ・その他の代替アプローチには以下が含まれる
- その他の選好に基づく尺度-例 CHU-9D、HUI2
- その他の代理報告アプローチ-例 臨床医の評価、専門家の誘出

#### 59. 機密事項

##### 健康に関連した生活の質に対する ERG コメント(1)

- ・ERG は、会社の効用値の表面的妥当性が低いと見なした
- 例えば、 マイルストーンを達成していない SMA 生存患者は、10 年間で QALY を獲得する
- 非常に悪い健康状態および限られた範囲での高い評価
- ・PedsQL のマッピングアルゴリズムは限られており、11～15 歳の健康な学童に基づいているため、健康状態が悪い場合の反応はほとんど含まれない
- ・Bastida らおよび Lloyd らによる利用可能な代替効用(臨床医による EQ-5D 評価に基づくピネット研究)
- 同一の方法論的制限はないが、表面的妥当性はなお限られている-最悪の健康状態での非常に低い評価
- データセットはどれも理想的ではなかったが、3つの利用可能な効用ソースのうち、ERG はピネット研究を選んだ

早期発症	基本 症例	ピネット 研究
マイルストーンなし		-0.24
軽度マイルストーン		-0.12
中等度マイルストーン		-0.17
介助なしで座る		-0.04
介助付きで立つ		0.04
介助付きで歩く		0.52
介助なしで立つ/歩く		0.71

後期発症	基本 症例	ピネット 研究
介助なしで座る		0.04
座り、回る		0.04
座り、はう		0.10
介助付きで立つ/歩く		0.39
介助付きで立つ		0.72
介助付きで歩く		0.72

#### 60. 機密事項

##### 健康に関連した生活の質に対する ERG コメント(2)

- ・ERG は、介護者の不効用を生む会社のアプローチが十分に正当化されていないと見なした
- それぞれの健康状態が患者に及ぼす影響が介護者のそれと同等かどうかは不明
- 患者の効用の表面的妥当性の欠如は、介護者の効用の算出に影響する
- 算出は任意であり、評価されている者に対する他者の健康状態に基づいている
- ・代替介護者効用(SMA 型別)は、Bastida から入手可能

早期発症	基本 症例	Bastida ら	後期発症	基本 症例	ビネット 研究
マイルストーンなし			介助なしで座る		
軽度マイルストーン			座り、回る		
中等度マイルストーン			座り、はう		
介助なしで座る			介助付きで立つ/歩く		
介助付きで立つ			介助付きで立つ		
介助付きで歩く			介助付きで歩く		
介助なしで立つ/歩く					

#### 61. 治療費

- ・ヌシネルセンの取得費用:12 mg バイアルあたり記載価格£75,000
- PAS の提案 (正式には未承認。付録を参照)

- ・腰椎穿刺による投与
- 入院患者 40%、外来患者 30%、日帰り入院 30%

#### ヌシネルセン投与費用-加重平均費用

- 5 歳以下 £1,359
- 6 ~ 17 歳 £1,295
- 18 歳以上 £606

- ・ヌシネルセンレジメン:
- 早期発症: 0、14、28、63 日目、その後、4 か月ごと
- 後期発症: 1、30、60、90 日目、その後、4 か月ごと
- ・注意: 早期発症レジメンは ENDEAR 試験および MA と一致しているが、後期発症は CHERISH と MA の両方とは異なっている

#### 62. 治療期間: 中止規則

- ・ヌシネルセンは、脊柱側彎症手術後にベネフィットが見られないか、または投与できない



場合は中止される

-ベネフィットの欠如：試験の追跡調査終了時（13 ヶ月目または 15 ヶ月目）に、患者がマイルストーンを達成していないか、以前のマイルストーンが失われている

-脊柱側彎症手術：

	早期発症	後期発症
脊柱側彎症手術の割合	1%	43%
術後ヌシネルセン中止の割合	20%	
モデル開始からの手術の時間： 非外来、外来	10 年または 12 年*、 15 年間	

\*それぞれ通常ケアおよびヌシネルセン

### 63. 機密事項

健康状態費用

・健康状態費用は、横断的 SMA 研究から得られた（Bastida ら）

-介護者と SMA 患者は、社会人口統計学、専門的なプライベートケアの費用、非公式なケアの必要性、疾患に関連する費用とその財源に関する情報を提供した

-呼吸、胃腸、栄養および整形外科のケアに関連する費用を含む

	1 型 SMA	2 型 SMA	3 型 SMA
早期発症モデル状態	1-3	4-6	7
後期発症モデル状態	-	1-4	5, 6
薬物			
医学的検査			
医療訪問			
入院			
GP および救急			
健康資材			
社会サービス			
合計			

・終末期費用：早期発症モデルに適用された 1 回限りの終末期費用 11,839 ポンド（後期発症には適用されない）

### 64. 会社の基本症例の結果

早期発症（記載価格）

基本症例の結果 - 早期発症 SMA、患者 QALY

技術	合計費用 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	2,258,852	7.86	2,187,311	5.37	407,605
通常ケア	71,540	2.49			

基本症例の結果 - 早期発症 SMA、患者および介護者 QALY

技術	合計費用 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	2,258,852	7.61	2,187,311	5.44	402,361
通常ケア	71,540	2.17			

確率的結果は決定論的結果と類似していた(記載価格 ICER は QALY ごとにそれぞれ£408,712 および£404,270 増加\*)

65. 会社の基本症例の結果

後期発症 (記載価格)

基本症例の結果 - 後期発症 SMA、患者 QALY

技術	合計費用 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	3,148,754	16.88	2,964,442	2.37	1,252,991
通常ケア	184,312	14.52			

基本症例の結果 - 後期発症 SMA、患者および介護者 QALY

技術	合計費用 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	3,148,754	15.66	2,964,442	3.30	898,164
通常ケア	184,312	12.36			

確率的結果は決定論的結果と類似していた(定価 ICER は QALY ごとにそれぞれ£1,286,149 および£933,088 ポンド増加\*)

66. 決定論的感度分析 (記載価格)

早期発症 後期発症

ICER 変化 (患者)

ICER は、ヌシネルセンの費用、最良および最悪の健康における効用、およびより良い健康状態に適用される死亡率調整因子に最も敏感だった

## 67. 会社シナリオ分析

早期発症 記載価格 ICER\*

会社基本症例 £407,605

有効性

死亡リスク因子=1.00 £347,082

死亡リスク因子=0.00 £872,257

ヌシネルセン患者の割合はプラトー £417,355

ヌシネルセン患者の割合はプラトー、その後通常ケアごとに 10%進行 £421,445

健康状態費用

健康状態費用には、主要な臨床イベントのコストのみが含まれる £442,838

費用ソース - Klug ら £405,194

効用

ビネットに基づく患者の効用 £421,703

PedsQL タイプ 2 に基づく患者の効用 (疾患期間が 25 カ月未満) £387,628

後期発症

会社模範事例 £1,252,991

有効性

死亡リスク因子=1.00 £734,749

死亡リスク因子=0.00 £2,324,278

ヌシネルセン患者の割合はプラトー £1,371,100

ヌシネルセン患者の割合はプラトー、その後通常ケアごとに 10%進行 £1,393,262

健康状態費用

健康状態費用には、主要な臨床イベントのコストのみが含まれる £1,276,308

費用ソース - Klug ら £1,258,136

## 68. サブグループ解析：罹患期間

・会社は、ベースラインでの罹患期間 (12 週間以下対 12 週間超 および 25 カ月未満対 25 カ月以上)に基づくサブグループ解析を提示した

早期発症

サブグループ ICER

基本症例 £407,605

罹患期間 12 週間以下 £ 398,912

罹患期間 12 週間超 £422,874

## 後期発症

サブグループ ICER

基本症例 £1,252,991

罹患期間 25 カ月未満 £1,263,457

罹患期間 25 カ月以上 £1,712,437

## 69. 主な懸念事項の概要に対する ERG コメント

- (1) 0 型および 4 型 SMA に関する経済的エビデンスの欠如
- (2) モデル検証、エラー、プログラミング手法の複雑さ
- (3) 運動マイルストーンのみに焦点を当てたモデル構造に関する懸念
- (4) モデル化された運動マイルストーンの健康状態を通してヌシネルセン投与患者の予測される軌跡に関する非常に好ましい仮定
- (5) ヌシネルセン投与患者の予測生存率に関する非常に好ましい仮定
- (6) 推定される患者効用に関する問題
- (7) 介護者の不効用の根拠を与える任意の計算
- (8) 健康状態費用に関する問題
- (9) 不確実性の表現

ERG の主要な懸念は、(1)モデル化された運動機能の軌跡 (2)ヌシネルセンのモデル化された生存優位性、および(3)健康効用に関連している

## 70. ERG 探索的解析

- ・ERG は、好ましい探索的解析を提示した
- 両治療群の共通の開始状態分布
- 後期発症集団の終末期費用を含める
- ピネット研究の患者効用 (Lloyd ら)
- Bastida らの介護者効用

ERG は、好ましい解析はモデル化された遷移確率と生存率が非常に楽観的な仮定に基づいているという懸念に対処していないことを強調した

- ・ERG は、患者効用、死亡率および疾患進行を探索するシナリオ分析も提示した

71. ERG の好ましい解析-早期発症（記載価格）

ERG の好ましい結果 - 早期発症 SMA、患者 QALY

技術	合計 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	2,264,226	4.42	2,192,722	5.20	421,303
通常ケア	71,504	-0.78			

ERG の好ましい結果 - 早期発症 SMA、患者 および 介護者 QALY

技術	合計 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	2,264,226	2.43	2,192,722	3.47	631,583
通常ケア	71,504	-1.04			

72. ERG の好ましい解析-後期発症（記載価格）

ERG の好ましい結果 - 後早期発症 SMA、患者 QALY

技術	合計費用 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	£3,203,766	8.53	£3,014,078	7.37	£408,769
通常ケア	£189,688	1.15			

ERG の好ましい結果 - 後期発症 SMA、患者 および介護者 QALY

技術	合計費用 (£)	QALY 合計	Inc.費用 (£)	Inc.QALY	ICER (£QALY 毎)
ヌシネルセン	£3,203,766	5.12	£3,014,078	4.76	£632,850
通常ケア	£189,688	0.36			

73. ERG の好ましい解析-早期および後期発症（記載価格）

早期発症	ICER*	ICER**
会社の基本症例	£407,605	£402,361
1 § 両治療群の平均初期分布	£407,417	£402,159
2 後期発症モデルの終末期費用を含む	£407,417	£402,159
3 ピネット研究の患者効用の使用	£421,303	£394,023
4 Bastida らの介護者効用	£407,417	£600,882
5 ERG の好ましい解析: 1 + 2 + 3 + 4	£421,303	£631,583

後期発症		ICER*	ICER**
	会社の基本症例	£1,252,991	£898,164
1 §	両治療群の平均初期分布	£1,221,051	£869,639
2	後期発症モデルの終末期費用を含む	£1,220,817	£869,472
3	ビネット研究の患者効用の使用	£408,847	£360,122
4	Bastida らの介護者効用	£1,221,051	Dominated
5	ERG の好ましい解析: 1 + 2 + 3 + 4	£408,769	£632,850

\*患者の健康増進のみ、\*\*患者の健康増進および介護者の QALY 損失

#### 74. ERG 感度分析-早期および後期発症患者への影響（記載価格）

シナリオ情報		ICER*	ICER**
		早期発症*	後期発症*
ERG の好ましい解析		421,303	408,769
効用			
6a	Bastida らに基づく患者効用	679,469	627,612
6b	臨床判断に基づく患者効用	366,289	850,597
死亡率調整			
7	より良い健康状態に関する死亡率調整の除外	573,922	432,191
長期的な疾患進行			
8a	ヌシネルセン患者は各サイクルでマイルストーンを失う	5%	450,926
8b		10%	496,787
8c		20%	674,945
8d	全患者が試験終了後も無期限に最終状態に留まる	16,788,055	3,465,629
8e	全患者が試験終了後に全マイルストーンを失う	支配的	14,994,339

75. ERG 感度分析-早期および後期発症患者および介護者への影響（記載価格）

シナリオ情報		ICER*	ICER**
		早期発症*	後期発症*
ERG の好ましい解析		631,583	632,850
効用			
6a	Bastidaらに基づく患者効用	1,467,413	1,375,278
6b	臨床判断に基づく患者効用	515,511	3,231,764
死亡率調整			
7	より良い健康状態に関する死亡率調整の除外	750,195	673,128
長期的な疾患進行			
8a	ヌシネルセン患者は各サイクルでマイルストーンを失う	5%	652,213
8b		10%	696,405
8c		20%	904,003
8d	全患者が試験終了後も無期限に最終状態に留まる	支配的	3,831,118
8e	全患者が試験終了後に全マイルストーンを失う	支配的	18,436,952

76. 終末期

・会社は、終末期における延命治療の NICE の基準が早期発症集団に適用されると考えている

-会社は、永久人工呼吸は英国では使用できない可能性があるため、「永久人工呼吸なしの生存率」は全生存率よりも重要であると述べている

短い平均余命 通常 24 カ月未満	<p>会社提出： 自然経過研究における死亡/永久人工呼吸年齢中央値：9～13 カ月</p> <p>ENDEAR：EFS 中央値（偽治療群）：22.6 週間</p> <p>ERG コメント： 低い生存率は、現在の診療を反映していない可能性があり、重症度の低い早期発症疾患患者の一部は学齢期まで生存する可能性がある 通常ケア群におけるモデルにより予測された平均生存期間：3.87 年</p>
生存期間の延長 通常、現在の治療に対して少なくとも平均 3 ヶ月	<p>会社提出： ENDEAR：ヌシネルセンは有意に改善された EFS および OS と関連したが（それぞれ HR0.53 および 0.37）、ヌシネルセン群で中央値に到達しなかった（56 週目） NURTURE：最新のデータカットオフ時点で、発症前の全小児が生存していた</p>

	<p>ERG コメント:</p> <p>モデルにより予測された平均生存期間延長：9.12 年</p> <p>ヌシネルセンの延命効果にかなりの不確実性があり、モデルは楽観的ではあるが、ヌシネルセンが 3 カ月以上生存期間を延長する可能性がある</p>
--	--

#### 77. 管理アクセスの配置

- ・会社は、潜在的な不確実性に対処するために、ヌシネルセンを MAA として検討することを提案する
- ・試案は、委員会による議論のために、NHS イングランドおよび NICE との以下の議論を展開した：
  - 5 年の期間
  - 適格基準：市販承認内、18 歳未満、SMN2 コピー数が 2 以上
  - 中止基準：侵襲的人工呼吸、運動機能の低下の 2 回連続測定（MCID より大きい）、コンプライアンス違反
  - データ収集：
    - ・14 カ月目、その後、12 カ月ごと
    - ・転帰：生存、人工呼吸/呼吸系イベント、運動機能、生活の質（患者および介護者）
    - ・SMART NET レジストリを介した収集
    - ・ヌシネルセンを中止する患者を含む

#### 78. 技術革新および平等性

##### 技術革新

- ・会社は、ヌシネルセンはいくつかの国で認識されている飛躍的進歩および技術革新を提示すると述べている
- ・SMA 患者に対する大きな満たされていないニーズ
- ・SMA における運動ニューロン変性の原因および自然経過に対処する最初の治療

##### 平等性

- ・スコーピングプロセス中に潜在的な平等性の問題は特定されなかった
- ・SMA 患者にはさまざまな身体障害がある
- ・会社と患者グループは、すべての年齢および身体障害に対してヌシネルセンを考慮する必要があると考えている
- ・ヌシネルセンが適応される母集団には、小児および青年が含まれる



## 79. 主要な問題

### 費用対効果

- ・経済モデルは意思決定に適しているか？
- 運動マイルストーンに基づいてモデル化された健康状態は、SMA の経過を適切にマッピングし、疾患の主要な要素を捕捉するか？
- ・経時的な運動マイルストーンの変化および健康状態を介した患者の動きの仮定は適切か？
- ・全生存率のモデリングおよび外挿は適切か？
- 運動機能改善に関連する生存優位性
- ・患者および介護者の効用最も適切な推定値は何か？
- ・追加の考慮事項
- 母集団には小児が含まれる：追加の考慮事項が必要か？
- 終末期基準は満たされているか？
- 提案された管理アクセス配置
- ・最も妥当な ICER は何か？

@ NICE [2019] Nusinersen for treating spinal muscular atrophy. Available from [www.nice.org.uk/guidance/ta588](http://www.nice.org.uk/guidance/ta588) All rights reserved. Subject to Notice of rights.

NICE guidance is prepared for the National Health Service in England. All NICE guidance is subject to regular review and may be updated or withdrawn. NICE accepts no responsibility for the use of its content in this product/publication.