

Зауваження до проекту висновку уповноваженого органу щодо заявленої медичної технології - даролутамід для лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT<10 міс.) у комбінації з андрогендеприваційною терапією

№п/п	Зауваження до проекту висновку, що були надані ТОВ «Байєр»	Обґрунтування врахування зауважень або причин неврахування зауважень уповноваженим органом
1.	Просимо врахувати, що цінові та похідні фінансові показники, наведені у звіті, є комерційною таємницею заявника ТОВ «Байєр». Просимо вилучити/замаскувати ці дані у публічній версії висновку для запобігання розголошенню конфіденційної інформації.	Зауваження не враховано. Звертаємо увагу, що на прохання заявника в проекті висновку уповноваженого органу лікарського засобу даролутамід, що опублікований наразі на веб-сайті уповноваженого органу, ціна та відповідно всі розрахунки фармакоекономічного аналізу, які базуються на конфіденційній заявленій цінній пропозиції, є закритими (зафарбованими). Інформація щодо цінних та похідних фінансових показників з технічного звіту до базової глобальної фармакоекономічної моделі заявника у проекті висновку відсутня.
2.	З метою забезпечення наукової коректності та уникнення неоднозначного трактування результатів додаткового точкового непрямого порівняльного аналізу, просимо абзац 4 на ст. 10, а саме: «Непряме порівняння з використанням методу Бухера було обрано заявником для базового сценарію моделі з огляду на його простоту, прозорість інтерпретації та можливість відтворення. За його результатами при порівнянні ензалутаміду з даролутамідом щодо виживаності без метастазів та загальної виживаності отримано наступні показники коефіцієнтів ризиків: OS – HR=1,177 (95% CI	Зауваження враховано частково. Звертаємо увагу, що текст в пп.2 п.3, а саме абзац 4 на ст. 10, що представлений у проекті висновку уповноваженого органу лікарського засобу даролутамід базується на відповідях на повідомлення про необхідність уточнення даних та (або) інформації за результатами проведення фахової експертизи (лист від 06.02.2026 №331/6.1.1-26). Даний фрагмент в пп. 2 п. 3. проекту висновку

	0,786-1,764); MFS – HR=0,806 (95% CI 0,609-1,066). За висновком заявника, як результати проведеного непрямого порівняльного аналізу, так і дані опубліковані у систематичних оглядах та метааналізах (Wenzel et al., 2023; Hird et al., 2024; Mori et al., 2025), демонструють високу ефективність обох лікарських засобів у порівнянні з плацебо, де ензалутамід показує дещо кращі результати за MFS, а даролутамід дещо кращу OS і кращий профіль безпеки.» викласти в наступній редакції: «Заявником було проведено додатковий аналіз непрямого порівняння, який засвідчив відсутність статистично значущих відмінностей між ензалутамідом та даролутамідом за показниками виживаності без метастазів (MFS) та загальної виживаності (OS). Враховуючи методологічні обмеження непрямого порівняння, зокрема відмінності у вихідних характеристиках популяцій пацієнтів та дизайні клінічних досліджень, результати окремого додаткового аналізу не дозволяють зробити однозначний висновок про клінічну перевагу одного препарату над іншим. Отримані дані не є статистично достовірними в межах проведеного аналізу та потребують застосування більш комплексного методологічного підходу для остаточної інтерпретації».	уповноваженого органу було переглянуто, доповнено та викладено у висновку в новій редакції: “Непряме порівняння з використанням методу Бухера було обрано заявником для базового сценарію моделі з огляду на його простоту, прозорість інтерпретації та можливість відтворення. За його результатами при порівнянні ензалутаміду з даролутамідом щодо виживаності без метастазів та загальної виживаності отримано наступні показники коефіцієнтів ризиків: OS – HR=1,177 (95% CI 0,786-1,764); MFS – HR=0,806 (95% CI 0,609-1,066). За висновком заявника, як результати проведеного непрямого порівняльного аналізу, так і дані опубліковані у систематичних оглядах та метааналізах (Wenzel et al., 2023; Hird et al., 2024; Mori et al., 2025), демонструють високу ефективність обох лікарських засобів у порівнянні з плацебо, де ензалутамід показує дещо кращі результати за MFS, а даролутамід дещо кращу OS і кращий профіль безпеки, проте без статистично значущої різниці. Також заявником зазначено, що враховуючи методологічні обмеження непрямого порівняння, зокрема відмінності у вихідних характеристиках популяцій пацієнтів та дизайні клінічних досліджень, результати такого порівняння не дозволяють зробити однозначний висновок про клінічну перевагу одного препарату над іншим. Отримані дані не є статистично достовірними в межах проведеного
--	--	--

		непрямого порівняння та потребують застосування більш комплексного методологічного підходу для остаточної інтерпретації.”
3.	Просимо абзац 3 на ст. 15, а саме: «Таким чином, дані систематичних оглядів та метааналізів загалом узгоджуються між собою, підтверджують результати проведеного заявником непрямого порівняння між даролутамідом та ензалутамідом у пацієнтів з нмКРРПЗ та свідчать про вищий ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду та відсутність суттєвих відмінностей між лікарськими засобами щодо загальної виживаності. В той же час, враховуючи те, що дані ретроспективного когортного дослідження DEAR-EXT демонструють нижчий ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду порівняно із ензалутамідом, то результати в реальній клінічній практиці можуть дещо відрізнитися від даних отриманих заявником при непрямому порівнянні.» викласти в наступній редакції: «Таким чином, дані систематичних оглядів, метааналізів та дані реальної клінічної практики можуть свідчити про існування еквівалентності ензалутаміду та даролутаміду у пацієнтів із нмКРРПЗ високого ризику, при цьому ключові відмінності між препаратами зумовлені переважно профілем безпеки та особливостями лікарської взаємодії. Водночас, результати додатково проведеного заявником аналізу непрямих порівнянь мають обмежений характер, оскільки не мають достатньої методологічної глибини для того, щоб зробити однозначний висновок про клінічну перевагу одного лікарського засобу над іншим. В той же час, враховуючи те, що дані ретроспективного когортного дослідження DEAR-EXT	Зауваження враховано частково. Даний фрагмент в пп. 2 п. 3. проекту висновку уповноваженого органу було переглянуто, доповнено та викладено у висновку в новій редакції: “Для непрямого порівняння даролутаміду і ензалутаміду з підходом BMC було використано дані з дослідження ARAMIS (для даролутаміду) та дослідження PROSPER (для ензалутаміду). Варто зауважити, що у дослідженні PROSPER MFS визначалася як час від рандомізації до радіологічно підтвердженого прогресування захворювання або смерті під час участі в дослідженні (смерть, що настала протягом 112 днів після припинення лікування за відсутності ознак радіологічного прогресування), залежно від того, яка з подій настала раніше. А в дослідженні ARAMIS MFS визначалася як час від рандомізації до підтвердження розвитку метастазів або смерті з будь-якої причини, залежно від того, яка подія настала раніше. Тобто, до подій MFS в дослідженні PROSPER не включали випадки смерті без ознак прогресування захворювання, якщо смерть настала більш ніж через 112 днів після припинення лікування, тоді як у ARAMIS до аналізу MFS включали

	демонструють нижчий ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду порівняно із ензалутамідом, то результати в реальній клінічній практиці можуть дещо відрізнятися від даних отриманих заявником при непрямому порівнянні.	всі випадки смерті, що сталися до дати завершення збору клінічних даних. Також, важливо зазначити, що медіана тривалості спостереження для аналізу OS відрізнялася між дослідженнями і становила 29,0 місяця в ARAMIS та 48,0 місяця в PROSPER.” Також, зазначений абзац у пп. 2 п. 3 проекту висновку уповноваженого органу було переглянуто, доповнено та у висновку викладено в новій редакції: “Таким чином, дані систематичних оглядів та метааналізів загалом узгоджуються між собою, підтверджують результати проведеного заявником непрямого порівняння між даролутамідом та ензалутамідом у пацієнтів з нмКРРПЗ та можуть свідчити про вищий ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду та відсутність суттєвих відмінностей між лікарськими засобами щодо загальної виживаності. Водночас проведене непряме порівняння має певні методологічні обмеження для формування впевнених висновків щодо клінічних переваг одного лікарського засобу над іншим, зокрема різні періоди спостереження в дослідженнях та підходи до визначення кінцевої точки MFS. Крім того, дані ретроспективного когортного дослідження DEAR-EXT демонструють нижчий ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду порівняно із ензалутамідом,
--	---	--

		тому результати в реальній клінічній практиці можуть дещо відрізнятися від даних отриманих заявником при непрямому порівнянні.”
4.	Просимо абзац 4 на ст. 30, а саме: «Для представлення порівняльної клінічної ефективності даролутаміду з ензалутамідом заявником було надано проведене непряме порівняння за методом Бухера, результати якого в подальшому були враховані при фармакоеконічному моделюванні. Отримані результати свідчать, що ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду був незначно вищим для ензалутаміду vs даролутамід 0,806; 95%CI 0,609–1,066), а ризик смерті був дещо нижчим при застосуванні даролутаміду (HR для ензалутаміду vs даролутамід 1,177 (95%CI 0,7861,764), проте без статистично значущої різниці для обох результатів. Результати такого непрямого порівняння узгоджувались із даними незалежного опублікованого систематичного огляду з метааналізом (Chen et al., 2023), однак дані ретроспективного когортного дослідження DEAR-EXT, проведеного в США, демонструють нижчий ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду порівняно із ензалутамідом в реальній клінічній практиці.» викласти в наступній редакції: «Для представлення порівняльної клінічної ефективності даролутаміду з ензалутамідом на запит уповноваженого органу заявником було надано проведене непряме порівняння за методом Бухера, результати якого в подальшому були враховані при фармакоеконічному моделюванні. Отримані результати свідчать, що відмінності були без статистично значущої різниці для обох показників. Результати наданого непрямого порівняння	Зауваження враховано частково. Враховуючи також пункт 3 зауважень до проекту висновку, що були надані ТОВ «Байер», інформацію в п.4 проекту висновку було переглянуто, доповнено та викладено у висновку в новій редакції: “Для представлення порівняльної клінічної ефективності даролутаміду з ензалутамідом заявником було проведене непряме порівняння за трьома методологічними підходами: метод Бухера (adjusted indirect comparison), мережевий метааналіз із фіксованими ефектами (NMA), а також непряме порівняння з коригуванням відмінностей (MAIC). Саме результати непрямого порівняння з використанням методу Бухера в подальшому були враховані при фармакоеконічному моделюванні. Отримані результати свідчать, що ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду може бути незначно вищим (HR для ензалутамід vs даролутамід 0,806; 95%CI 0,609-1,066), а ризик смерті може бути дещо нижчим при застосуванні даролутаміду (HR для ензалутамід vs даролутамід 1,177 (95%CI 0,786-1,764), проте без статистично значущої різниці для обох результатів. Дані інших систематичних оглядів і

	узгоджувались із даними інших опублікованих незалежних систематичних оглядів з метааналізом (наприклад Chen et al., 2023), однак дані ретроспективного когортного дослідження DEAR-EXT, проведеного в США, демонструють нижчий ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду порівняно із ензалутамідом в реальній клінічній практиці.»	метааналізів загалом узгоджуються між собою та підтверджують результати проведеного заявником непрямого порівняння. Водночас проведене непряме порівняння має певні методологічні обмеження для формування впевнених висновків щодо клінічних переваг одного лікарського засобу над іншим. Крім того, дані ретроспективного когортного дослідження DEAR-EXT, проведеного в США, демонструють нижчий ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду порівняно із ензалутамідом в реальній клінічній практиці.”
5.	Просимо абзац 5 на ст. 31, а саме: «За результатами проведеного непрямого порівняння даролутаміду з ензалутамідом, а також систематичних оглядів та мережевих метааналізів (Wenzel et al., 2023; Mori et al., 2020; Chen et al., 2023) при застосуванні даролутаміду може бути вищий ризик виникнення метастазів або смерті, проте дещо кращий вплив на загальну виживаність. При цьому, враховуючи результати ретроспективного когортного дослідження DEAR-EXT, результати в реальній клінічній практиці щодо ризику виникнення метастазів можуть відрізнятися від даних отриманих заявником при непрямому порівнянні.» викласти в наступній редакції: «За результатами проведеного на запит уповноваженого органа непрямого порівняння даролутаміду з ензалутамідом, а також систематичних оглядів та мережевих метааналізів (Wenzel et al., 2023; Mori et al., 2020; Chen et al., 2023) при застосуванні даролутаміду може бути незначно	Зауваження враховано частково. Враховуючи також пункт 3 зауважень до проекту висновку, що були надані ТОВ «Байер», інформацію в п.4 проекту висновку було переглянуто, доповнено та викладено у висновку в новій редакції: “За результатами проведеного заявником непрямого порівняння даролутаміду з ензалутамідом, а також систематичних оглядів та мережевих метааналізів (Wenzel et al., 2023; Mori et al., 2020; Chen et al., 2023) при застосуванні даролутаміду може бути вищий ризик виникнення метастазів або смерті, проте дещо кращий вплив на загальну виживаність. При цьому, варто враховувати те, що непряме порівняння має певні

	нижчий ефект на ризик виникнення метастазів або смерті (MFS), проте більший вплив на збільшення загальної виживаності (OS), але результат дещо відрізнявся між дослідженнями та аналізами. Важливо з особливим застереженням ставитись до результатів непрямого порівняння через деякі методологічні обмеження, що можуть впливати на спостережувані результати і вносити значну невизначеність, наприклад відмінності серед включених пацієнтів у відповідні дослідження, визначення первинної кінцевої точки тощо. При цьому, враховуючи результати ретроспективного когортного дослідження DEAR-EXT, результати в реальній клінічній практиці щодо ризику виникнення метастазів можуть відрізнятися від даних отриманих заявником при непрямому порівнянні.»	методологічні обмеження. Крім того, дані ретроспективного когортного дослідження DEAR-EXT свідчать про нижчий ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду порівняно із ензалутамідом, тому результати в реальній клінічній практиці можуть дещо відрізнятися від даних отриманих заявником при непрямому порівнянні.”
6.	Просимо врахувати, що механізм договорів керованого доступу (ДКД) є інструментом оптимізації доступу до технологій, які на запропонованому рівні цін не відповідають критеріям економічної ефективності. У разі досягнення домовленостей щодо зниження вартості лікарського засобу до рівня, що відповідатиме встановленим граничним значенням ICER, економічні підстави для обмеження доступу виключно через процедуру ДКД нівелюються. Просимо переглянути рекомендацію та розглянути подальшу можливість включення даролутаміду до додаткових переліків, без обмеження виключно процедурою ДКД, що забезпечить стабільність та прогнозованість державних закупівель. Враховуючи вищенаведене, просимо абзац 9 на ст. 32, а саме: «Таким чином, враховуючи наявність клінічної переваги даролутаміду при застосуванні у комбінації з адрогендеприваційною терапією у	Зауваження не враховано. Відповідно до пункту 4 додатку 4 до Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300, у висновку уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій може бути надано одну з таких рекомендацій: - рекомендовано; - рекомендовано за умови (із визначенням умов, які можуть бути враховані під час прийняття відповідного рішення у сфері охорони здоров'я); - не рекомендовано; - неможливо надати рекомендації через суттєві методологічні обмеження.

	порівнянні із застосуванням андрогендеприваційної терапії щодо продовження виживаності без метастазів та загальної виживаності, прийнятний профіль безпеки, високу якість даних, проте неефективність витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень ICER, великий вплив на бюджет, а також надану до розгляду конфіденційну цінову пропозицію даролутаміду, включення до переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я лікарського засобу даролутамід (таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 300 мг) для лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT < 10 міс.) у комбінації з андрогендеприваційною терапією рекомендовано за умови застосування процедури договорів керованого доступу.» викласти у наступній редакції: Таким чином, враховуючи наявність клінічної переваги даролутаміду при застосуванні у комбінації з андрогендеприваційною терапією у порівнянні із застосуванням андрогендеприваційної терапії щодо продовження виживаності без метастазів та загальної виживаності, прийнятний профіль безпеки, високу якість даних, проте неефективність витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень ICER, великий вплив на бюджет, а також надану до розгляду конфіденційну цінову пропозицію даролутаміду, включення до переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я лікарського засобу даролутамід (таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 300 мг) для лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку	Таким чином, у даному випадку даролутамід рекомендовано за умови застосування процедури договорів керованого доступу, що відповідає вимогам Порядку до надання рекомендацій у висновку уповноваженого органу. Відповідно до пункту 22 Порядку висновки уповноваженого органу мають рекомендаційний характер. Рішення приймаються МОЗ з урахуванням відповідності рішень пріоритетним напрямом розвитку сфери охорони здоров'я.
--	--	---

	передміхурової залози з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT < 10 міс.) у комбінації з андрогендеприваційною терапією рекомендовано із застосуванням процедури договорів керованого доступу, при цьому можливість надання додаткових рекомендацій щодо включення лікарського засобу до інших переліків, що закупаються за кошти державного та/або місцевих бюджетів, може бути розглянута у встановленому законодавством порядку за умови оптимізації вартості лікарського засобу до рекомендованих рівнів.»	
--	---	--