



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
даролутамід

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Дані, надані у висновку, актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 17.07.2026.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 17.07.2026 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

НУБЕКА - таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 300 мг, по 16 таблеток у блістері, по 7 блістерів у картонній пачці.

РП UA/20996/01/01, термін дії з 16.09.2025 по 16.09.2030.

Виробник - Оріон Корпорейшн, Оріон Фарма (первинна упаковка, вторинна упаковка, випуск серії; виробництво in-bulk; виробництво in-bulk, контроль якості (за виключенням тесту на мікробіологічну чистоту), контроль якості (тест на мікробіологічну чистоту)), Фінляндія, Куінта-Аналітіка с.р.о. (контроль якості (за виключенням тесту на мікробіологічну чистоту)), Чеська Республіка.

Заявник - Байер АГ, Німеччина.

2) торговельна назва лікарського засобу:

НУБЕКА

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Darolutamide

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

¹ <http://www.drlez.com.ua/>

діюча речовина: даролутамід;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 300 мг даролутаміду;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, натрію кроскармелоза, лактози моногідрат, магнію стеарат, повідон К 30; плівкова оболонка: лак білий (гіпромелоза 15 сР, лактози моногідрат, макрогол 3350, титану діоксид (Е 171)).

5) форма випуску:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Лікування повинен розпочинати та контролювати лікар, який має досвід лікування раку простати.

Дозування

Рекомендована доза становить 600 мг даролутаміду (дві таблетки по 300 мг) двічі на добу, що еквівалентно загальній добовій дозі 1200 мг.

Застосування даролутаміду слід продовжувати до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності.

Під час лікування пацієнтів, які не були кастровані хірургічним шляхом, слід продовжувати медикаментозну кастрацію за допомогою аналога лютеїнізуючого гормону релізінг-гормону (ЛГРГ).

Спосіб застосування

Лікарський засіб Нубека призначений для перорального застосування.

Таблетки слід приймати цілими під час їди.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

НУБЕКА - таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 300 мг, по 16 таблеток у блістері, по 7 блістерів у картонній пачці.

РП UA/20996/01/01, термін дії з 16.09.2025 по 16.09.2030.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Механізм дії

Даролутамід є інгібітором андрогенного рецептора (АР) з гнучкою полярно заміщеною структурою піразолу, який зв'язується з високою афінністю безпосередньо з доменом зв'язування ліганду рецептора.

Даролутамід конкурентно пригнічує зв'язування андрогенів, ядерну транслокацію АР та опосередковану АР транскрипцію. Основний його метаболіт кето-даролутамід *in vitro* продемонстрував активність, подібну до активності даролутаміду. Лікування даролутамідом зменшує проліферацію клітин пухлини простати, результатом чого є потужна протипухлинна активність.

Фармакотерапевтична група: Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та споріднені засоби. Антиандрогенні засоби. Даролутамід. Код АТХ L02B B06.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (нмКРРПЗ) з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT <10 міс.) у комбінації з андроген деприваційною терапією (далі - АДТ).

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Лікарський засіб Нубека показаний для лікування у дорослих чоловіків:

- нмКРРПЗ з наявністю високого ризику метастазування;
- метастатичного гормоночутливого раку передміхурової залози (мГЧРПЗ) – у комбінації з доцетакселом та АДТ.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

Заявником зазначено, що наказом МОЗ України від 07.10.2022 №1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки”², пріоритетними напрямками є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних захворювань.

Уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) зауважує, що відповідно до нового наказу МОЗ України від 30.12.2025 № 1976 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки” одним з пріоритетних напрямків залишається першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних захворювань (з урахуванням сучасних скринінгових програм та доступу до сучасного лікування)³.

Також відповідно до Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”⁴ онкозахворювання — один із найскладніших і найважливіших викликів для сфери охорони здоров'я, постійне зростання рівня онкозахворювань, труднощі, пов'язані із діагностикою на ранній стадії, високою вартістю і складністю лікування, робить питання про злоякісні новоутворення надзвичайно актуальним. Одна із Цілей сталого розвитку ООН до 2030 року передбачає зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, на третину, зокрема це стосується і онкозахворювань. Також завданням Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, затвердженого розпорядженням КМУ від 26 липня 2018 р. № 530, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Рак передміхурової залози (рак простати) є одним із найбільш поширених видів раку у чоловіків, за оцінками щороку реєструється до 1,6 млн випадків раку простати, а також 366 000 смертей через це захворювання⁵. У США 12,8 % чоловіків встановлюють діагноз раку простати, проте 5-річна виживаність доволі висока і становить понад 98 %⁶.

Рак простати в більшості випадків на момент діагностики є безсимптомним, хоча може також проявлятися неспецифічними проявами ураження нижніх сечовивідних шляхів (часті позиви до сечовипускання, часте сечовипускання, ніктурія), гематурія, гематоспермія⁷. Важливо відмітити, що в багатьох випадках пухлина має дуже повільний ріст і може не спричиняти клінічного захворювання взагалі. Проте в разі метастазування, 5-річна виживаність пацієнтів різко знижується і складає тільки 31 %⁸. Діагностика раку простати зазвичай відбувається під час

² Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

³ Наказ МОЗ України від 30.12.2025 № 1976 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки” <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-30-12-2025-1976-pro-zatverdzhennya-prioritetnih-napryamiv-rozvitku-sferi-ohoroni-zdorov-ya-na-2026-2028-roki>

⁴ Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”, <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-skhvalennia-natsionalnoi-strategii-kontroliu-zloiakisnykh-novoutvoren-na-period-do-2030-roku-ta-t20824>

⁵ <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2588797>

⁶ <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>

⁷ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8871005/>

⁸ <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/overview.html>

профілактичних оглядів, лабораторно за допомогою визначення простат-специфічного антигену (PSA) у крові, або через звернення до лікаря через виникнення симптомів.

За даними Американського об'єднаного комітету з питань раку (англ. American Joint Committee on Cancer, AJCC) виділяють 9 стадій раку простати залежно від класифікації за системою TNM, патогістологічною класифікацією за Глісоном та рівнем PSA у крові.

Крім цього з клінічної точки зору розрізняють гормон-чутливий та кастрат-резистентний рак простати залежно від відповіді на АДТ. Цей поділ чітко відображає природний перебіг раку простати⁹.

Підходи до лікування неметастатичного захворювання включають¹⁰:

- пильне очікування;
- активне спостереження;
- хірургічне лікування (радикальна простатектомія);
- променева терапія.

У разі прогресування захворювання після остаточного (англ. definitive) лікування, основною лікувальною опцією є АДТ. Вона може відбуватися як у формі хірургічного втручання (орхієктомія), так і у формі медикаментозної терапії (медикаментозна кастрація)¹¹.

АДТ базується на тому, що пухлинні клітини потребують тестостерону для свого росту. Відтак, зниження рівня тестостерону до кастраційних рівнів (<50 нг/дл) сповільнює/зупиняє ріст пухлини¹².

АДТ включає наступні групи лікарських засобів¹¹:

- агоністи гонадотропін-релізінг гормону – синтетичні засоби із високою афінністю до рецепторів на поверхні гонадотропін-синтезуючих клітин у гіпофізі. Після початкового вивільнення гонадотропінів із клітин спричиняють зниження кількості рецепторів на поверхні клітин і, відповідно, падіння рівня тестостерону;

- антагоністи гонадотропін-релізінг гормону – засоби блокують рецептори гонадотропін-релізінг гормону, але водночас не спричиняють початкового вивільнення фолікулоstimулюючого та лютеїнізуючого гормонів.

У разі виникнення кастрат-резистентності на фоні АДТ (підвищення PSA незважаючи на кастраційні рівні тестостерону) без метастазування пухлини виділяють нмКРРПЗ. У разі, якщо час подвоєння PSA складає менше 10 місяців, то таким пацієнтам рекомендується до наявної АДТ призначати антиандрогени другого покоління (ензалутамід, даролутамід, апалутамід).

Таким чином, **цільовою популяцією** є пацієнти із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT <10 міс.).

Розрахунок потреби системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі заявником здійснено з використанням показників захворюваності, обґрунтовуючи це тим, що наразі існує невизначеність щодо числа наявного населення в Україні, тому з метою більш точного відображення епідеміологічної картини було прийнято рішення відмовитися від показника поширеності захворювання та опиратись на абсолютні цифри зареєстрованих випадків з Національного Канцер-реєстру України (далі - НКРУ).

Для розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, методом лінійної регресії була спрогнозована кількість пацієнтів з раком передміхурової залози за даними НКРУ, а також були використані наступні показники:

- відсоток пацієнтів з виявленням раку передміхурової залози на I,II,III та IV (середні значення за 2005-2024 роки за даними НКРУ);

⁹ <https://www.nature.com/articles/s41391-020-00310-3>

¹⁰ <https://emedicine.medscape.com/article/1967731-treatment?form=fpf>

¹¹ <https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-advanced-recurrent-and-metastatic-noncastrate-castration-sensitive-prostate-cancer/print>

¹² <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7523606/>

- відсоток пацієнтів, які матимуть прогресування з неметастатичного гормон-чутливого раку передміхурової залози до нмКРРПЗ за даними ретроспективного аналізу (Khalaf et al.,2022)¹³;

- відсоток нових пацієнтів з раком передміхурової залози на стадії IV (M0) за даними аналітичного звіту компанії KANTAR за 2020 рік¹⁴;

- відсоток пацієнтів зі стадіями I, II, III та IV (M0), які приймають АДТ за даними аналітичного звіту компанії KANTAR за 2020 рік¹⁴;

- відсоток пацієнтів із нмКРРПЗ, які приймають АДТ за даними ретроспективного дослідження (Arnold et al.,2021)¹⁵;

- відсоток пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком прогресування (PSA-DT <10 міс.) за даними ретроспективного дослідження (Arnold et al.,2021)¹⁵;

- виживаність без метастазів пацієнтів із нмКРРПЗ на 1-8 роки і далі за даними щодо виживаності без метастазів для групи АДТ та екстраполяцією даних кривої Каплана-Мейєра дослідження ARAMIS¹⁶.

Таким чином, кількість пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів з 2026 по 2031 року становить 373-404 пацієнти.

Уповноваженим органом проведений верифікаційний аналіз розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі та встановлено наступне.

Відповідно до настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова) розрахунок потреби системи охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі має проводитись на підставі даних про захворюваність та поширеність. Розрахована заявником кількість пацієнтів, які потребуватимуть даролутамід, враховує лише показник захворюваності. Водночас заявником додатково враховано показники виживаності без метастазів у пацієнтів із нмКРРПЗ протягом 1–8 років та наступних років прогнозу. Такий підхід дає змогу врахувати не лише нові випадки захворювання, а й пацієнтів, які отримують АДТ та можуть потребувати додаткового лікування в наступні роки, що частково відображає показник поширеності.

Уповноважений орган також зауважує, що відповідно до міжнародних класифікацій¹⁷ стадіювання раку передміхурової залози, пацієнти зі стадією IV можуть мати віддалені метастази (M1), так і бути без віддалених метастазів (M0). Водночас у НКРУ стадія захворювання обчислюється автоматично на підставі індексів T, N, M, pT, pN та pM, а IV стадія відповідає наявності віддалених метастазів. Таким чином, використання даних щодо пацієнтів із раком передміхурової залози IV стадії з НКРУ не є доцільним, оскільки відповідно до НКРУ пацієнти з IV стадією захворювання мають віддалені метастази, тоді як заявлена цільова популяція характеризується їх відсутністю (M0).

З метою аналізу реальної клінічної практики в Україні та додаткової верифікації показника щодо відсотку пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком прогресування (PSA-DT <10 міс.) уповноважений орган звернувся до фахівців закладів охорони здоров'я. За результатом опитування спеціалістів закладів охорони здоров'я (КНП “Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної Ради”, КНП “Клінічний центр онкології, гематології, трансплатології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради”, КНП “Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр”, КНП “Київський міський клінічний онкологічний центр” та КНП “Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-

¹³D. J. Khalaf et al., “Treatment outcomes for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) following progression on upfront androgen deprivation therapy (ADT) with androgen receptor pathway inhibitors (ARPI) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC).” J. Clin. Oncol., vol. 40, no. 6_suppl, pp. 60–60, Feb. 2022, doi: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.060.

¹⁴ KANTAR, “CancerMPact®Treatment ArchitectureProstate Cancer, EU5.” Oct. 2020.

¹⁵ Arnold, P., Penaloza-Ramos, M. C., Adedokun, L., Rees, S., Lockhat, M., Spary, L., Watkins, A., Gnanapragasam, V., & Crabb, S. J. (2021). Clinical characteristics and outcomes for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Scientific reports, 11(1), 22151. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01042-7>

¹⁶ K. Fizazi et al., “Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer,” N. Engl. J. Med., vol. 380, no. 13, pp. 1235–1246, Mar. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1815671.

¹⁷ <https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq?utm>

Франківської обласної ради”) встановлено, що показник 65%, використаний заявником, відповідає середньому значенню частки пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком прогресування, визначеному фахівцями.

Таким чином, враховуючи вищезазначене, а також відсутність офіційних статистичних даних щодо кількості пацієнтів з нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT <10 міс.) в Україні, розрахована заявником потреба в лікарському засобі даролутамід є орієнтовною.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) - пацієнти з нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів;

Втручання (I, intervention) - даролутамід 300 мг, 2 таблетки 2 рази на добу, на фоні АДТ;

Компаратор (C, comparator) - АДТ;

Кінцеві точки (O, outcomes): загальна виживаність (OS), виживаність без метастазів (MFS), безпека, якість життя.

Заявником як компаратор було обрано АДТ, зокрема лікарські засоби гозерелін, трипторелін та лейпрорелін (агоністи ЛГРГ).

При обґрунтуванні вибору компаратора заявником зазначено наступне:

- відповідно до Стандарту медичної допомоги «Рак передміхурової залози», затвердженого наказом МОЗ України від 22 червня 2023 року № 1141 (далі - Стандарт «Рак передміхурової залози»), застосування АДТ рекомендовано для лікування пацієнтів із локалізованим раком передміхурової залози високого ризику;

- міжнародні клінічні настанови рекомендують продовжувати наявну АДТ для пацієнтів із нмКРРП та високим ризиком метастазування (PSA-DT <10 міс.), додавати ензалутамід, апалутамід або даролутамід та не надають переваги окремому агоністу ЛГРГ, розглядаючи зазначені лікарські засоби як клінічно прийнятні варіанти для досягнення та підтримання кастраційного рівня тестостерону;

- лікарські засоби гозерелін, трипторелін та лейпрорелін включено до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (далі - Національний перелік)¹⁸ за показанням для лікування раку передміхурової залози;

- лікарський засіб гозерелін включено до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216¹⁹;

- за даними клінічних фахівців, найчастіше призначуваною в Україні АДТ є застосування агоністів ЛГРГ, з яких гозереліну у 50% випадків, триптореліну у 14% випадків та лейпрореліну у 36% випадків²⁰.

Уповноважений орган провів верифікацію вибору компаратору відповідно до настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова) та зазначає наступне.

Стандартом «Рак передміхурової залози» та міжнародними клінічними настановами рекомендовано застосування АДТ у пацієнтів з нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів, що може включати як медикаментозну кастрацію (агоністи та антагоністи ЛГРГ), так і хірургічну кастрацію. При цьому, без надання переваги будь-якому окремому методу досягнення кастраційного рівня тестостерону.

¹⁸ Постанова КМУ від 25 березня 2009 р. № 333 “Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

¹⁹ Постанова Кабінету міністрів України від 07.03.2022 №216 “Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

²⁰ https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/Onko_6_2021/Onko_6_2021_str_12_13.pdf

З метою аналізу реальної клінічної практики в Україні уповноважений орган звернувся до фахівців закладів охорони здоров'я для отримання інформації стосовно груп лікарських засобів, які найчастіше призначаються в якості АДТ пацієнтам із нмКРРПЗ (таблиця 1).

Таблиця 1. Результати опитування клінічних фахівців щодо груп лікарських засобів, які найчастіше призначаються в якості АДТ пацієнтам із нмКРРПЗ

Заклад охорони здоров'я	Відповідь фахівців щодо АДТ, яка найчастіше застосовується
КНП "Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної Ради"	Найчастіше застосовуються аналоги ЛГРГ: гозерелін, трипторелін, лейпрорелін. Також можливе застосування антагоністів ЛГРГ (дегарелікс), хірургічна кастрація (рідше)
КНП "Клінічний центр онкології, гематології, трансплатології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради"	В повсякденній практиці переважає медикаментозна кастрація за допомогою агоністів або антагоністів ЛГРГ. Вибір лікарського засобу залежить від доступності, переносимості та організаційних факторів
КНП "Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр"	Найчастіше в Україні застосовується гозерелін, який забезпечується за кошти державного бюджету
КНП "Київський міський клінічний онкологічний центр"	Бікалутамід, абіратерон, гозерелін
КНП "Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради"	Найчастіше застосовуються аналоги ЛГРГ, дуже рідко антагоністи ЛГРГ, антиандрогени

Тобто, за результатом аналізу встановлено, що для лікування пацієнтів із нмКРРПЗ найбільш часто в реальній клінічній практиці в якості АДТ застосовуються аналоги ЛГРГ, що включають в себе лікарські засоби гозерелін, трипторелін, лейпрорелін.

Таким чином, з огляду на те, що застосування АДТ рекомендовано як Стандартом «Рак передміхурової залози», так і міжнародними клінічними рекомендаціями для пацієнтів із нмКРРПЗ та високим ризиком розвитку метастазів, а лікарські засоби гозерелін, лейпрорелін та трипторелін мають відповідне показання для медичного застосування в Україні, включені до Національного переліку основних лікарських засобів та широко використовуються у клінічній практиці, що також підтверджено клінічними фахівцями, уповноважений орган вважає вибір АДТ із використанням агоністів ЛГРГ (гозереліну, лейпрореліну та триптореліну) як компаратора обґрунтованим.

Додатково, уповноважений орган зазначає, що лікарський засіб ензалутамід пройшов державну ОМТ в Україні у 2025 році за показанням лікування нмКРРПЗ у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування та був рекомендований до включення до переліку на умовах укладення договорів керованого доступу. Відповідно до відкритих даних на веб-сайті ДП "Медичні закупівлі України" наразі проводяться переговори щодо укладання договору керованого доступу на лікарський засіб ензалутамід за показанням лікування нмКРРПЗ у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування. Тому уповноваженим органом було надіслано додатковий запит заявнику щодо надання результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та результати фармакоекономічного аналізу (в якості додаткового сценарію) даролутаміду у порівнянні із ензалутамідом.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, що надана в досьє

Як зазначено в досьє, пошук відбору релевантних публікацій для оцінки клінічної ефективності лікарського засобу даролутамід проводився двома незалежними експертами за 2 електронними базами даних – PubMed та Cochrane. За даними двох баз даних було виявлено 52

публікації в PubMed та 15 публікацій в Cochrane. За результатами повнотекстової вичитки заявником було відібрано дослідження ARAMIS (Androgen Receptor Antagonist for Metastasis-Free Survival), що описане в наступних публікаціях:

- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-1246. doi:10.1056/NEJMoa1815671 (далі - *Fizazi et al., 2019*)²¹;

- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040-1049. doi:10.1056/NEJMoa2001342 (далі - *Fizazi et al., 2020*)²².

Дослідження ARAMIS – це міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване, подвійно сліпе дослідження III фази, метою якого було оцінити ефективність даролутаміду щодо сповільнення метастазування та смерті у чоловіків з нмКРПЗ.

Основними критеріями включення було те, що пацієнти повинні були мати: гістологічно або цитологічно підтверджену аденокарциному передміхурової залози без нейроендокринної диференціації або дрібноклітинних ознак; кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (КРПЗ) з кастраційним рівнем тестостерону в сироватці крові; час подвоєння PSA ≤ 10 місяців та рівень PSA > 2 нг/мл; функціональний статус Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) 0-1.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для застосування даролутаміду у дозі 600 мг двічі на день у комбінації з АДТ або плацебо двічі на день у комбінації з АДТ. Базові характеристики пацієнтів представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Базові характеристики пацієнтів з дослідження ARAMIS

Характеристика	Група даролутаміду (n=955)	Група плацебо (n=554)
Середній вік, років	74 (48–95)	74 (50–92)
Час від діагностики раку простати, місяців	86,2 (2,6–337,5)	84,2 (0,5–344,7)
Середній рівень PSA на початку, нг/мл	9,0 (0,3–858,3)	9,7 (1,5–885,2)
Час подвоєння PSA, місяців	4,4 (0,7–11,0)	4,7 (0,7–13,2)
Медіанний рівень тестостерону на момент рандомізації, нг/дл	0,6 (0,2–25,9)	0,6 (0,2–7,3)
ECOG:		
- 0	68 %	71 %
- 1	32 %	29 %
Попередня гормональна терапія*:		
- одна	19%	19%
- дві або більше	76%	76%
- не застосовується (орхіектомія)	5%	6%

*До поширених попередніх гормональних препаратів для лікування раку передміхурової залози (які отримували $\geq 10\%$ усіх пацієнтів) належать лейпролід (52%), гозерелін (32%), трипторелін (29%), бікалутамід (66%), флутамід (13%) та ципротерон (11%).

Первинною кінцевою точкою була MFS, яка визначалася, як час від рандомізації до першої появи метастазів (визначених за допомогою радіографічних методів) або смерті від будь-якої причини. Заявником зазначено, що MFS вважається критично важливим для цієї категорії пацієнтів, оскільки поява метастазів суттєво погіршує якість життя і загальний прогноз.

Вторинними кінцевими точками були:

- OS: час від рандомізації до смерті з будь-якої причини;

²¹https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1815671?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed

²²https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001342?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed

- час до прогресування симптомів: час до першої появи симптомів, пов'язаних із прогресуванням раку (біль, дискомфорт);
- час до початку цитотоксичної хіміотерапії: вимірювався від рандомізації до початку першої хіміотерапії через прогресування захворювання;
- час до прогресування болю: оцінювався на основі збільшення оцінки болю за шкалою Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF);
- час до першої симптоматичної скелетної події (англ. symptomatic skeletal event): проміжок часу від рандомізації до першого виникнення першої симптоматичної скелетної події.

Одним із показників ефективності, який також оцінювали в дослідженні (additional efficacy variables) була оцінка якості життя, що проводилася за допомогою специфічного для раку передміхурової залози опитувальника FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate), його підшкали PCS (Prostate Cancer Subscale), а також загального опитувальника EQ-5D. Погіршення якості життя визначали як зниження загального показника FACT-P на ≥ 10 балів, показника PCS на ≥ 3 бали або показника EQ-5D на $\geq 0,06$ бала порівняно з вихідним рівнем.

Основний період спостереження тривав до досягнення первинної кінцевої точки – MFS, а спостереження за пацієнтами продовжувалося для збору даних щодо OS та інших вторинних кінцевих точок.

Первинний аналіз MFS було проведено після завершення збору даних 3 вересня 2018 року при медіані спостереження 17,9 місяців. Після завершення засліпленого періоду дослідження (30 листопада 2018 року) пацієнти, які отримували даролутамід, могли продовжувати лікування у відкритому періоді дослідження, тоді як для пацієнтів групи плацебо була передбачена можливість кросоверу (англ. crossover) на терапію даролутамідом. Остаточний аналіз OS було проведено на дату зрізу даних 15 листопада 2019 року при медіані спостереження 29,0 місяців.

На дату проведення зрізу даних у 2018 році, що описано в публікації *Fizazi et al., 2019* (медіана спостереження склала 17,9 місяці), **результат первинної кінцевої точки** показав, що медіана MFS становила 40,4 місяця в групі даролутаміду проти 18,4 місяця в групі плацебо, із зниженням ризику метастазування або смерті на 59 % (HR=0,41; 95%CI 0,34–0,50; $p<0,001$). У групі даролутаміду розвиток віддалених метастазів або смерть спостерігались у 221 пацієнта з 955 (23,1 %), а у групі плацебо – у 216 пацієнтів з 554 (39,0 %).

У проміжному аналізі щодо OS (публікація *Fizazi et al., 2019*) після 136 смертей (78 у групі даролутаміду та 58 у групі плацебо) застосування даролутаміду було пов'язане з нижчим ризиком смерті, ніж у групі плацебо (HR=0,71; 95%CI 0,50–0,99; $p=0,045$).

Час до прогресування болю був довшим у групі даролутаміду, ніж у групі плацебо (медіана 40,3 місяця проти 25,4 місяця; HR=0,65; 95%CI 0,53–0,79; $p<0,001$). Результати щодо часу до першої цитотоксичної хіміотерапії та часу до першої симптоматичної скелетної події також свідчили на користь даролутаміду. Серед пацієнтів, які припинили досліджуване лікування 29,5% у групі даролутаміду та 36,7% у групі плацебо отримували подальшу терапію для лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози.

Результати фінального аналізу OS (публікація *Fizazi et al., 2020*) були проаналізовані 15 листопада 2019 року при медіані спостереження 29,0 місяців. Відсоток пацієнтів, які були живими через 3 роки становив 83% у групі даролутаміду та 77% у групі плацебо. Ризик смерті був нижчим на 31% у групі даролутаміду, ніж у групі плацебо (HR=0,69; 95%CI 0,53–0,88; $p=0,003$). Даролутамід був пов'язаний зі значно довшим часом до першого застосування цитотоксичної хіміотерапії, ніж плацебо (HR=0,58; 95%CI 0,44–0,76; $p<0,001$). Через 3 роки відсоток пацієнтів, у яких не було першої симптоматичної скелетної події, становив 96% у групі даролутаміду та 92% у групі плацебо. Даролутамід був пов'язаний зі значно довшим часом до першої симптоматичної скелетної події (HR=0,48; 95%CI 0,29–0,82; $p=0,005$) ніж плацебо.

Оцінка якості життя, про яку повідомляли пацієнти (patient-reported outcomes, PROs), продемонструвала загалом подібні результати в групах даролутаміду та плацебо. Статистично значущі відмінності на користь даролутаміду були продемонстровані за показниками

опитувальника BPI-SF та опитувальника FACT-P. За результатами оцінки загального стану здоров'я за опитувальником EuroQol 5-Dimension 3-Level (EQ-5D-3L) статистично значущих відмінностей між групами не виявлено. Для індексу стану здоров'я EQ-5D-3L середнє значення, скориговане за методом найменших квадратів, становило 0,8 (95%CI 0,8-0,8) у групі даролутаміду та 0,8 (95%CI 0,8-0,8) у групі плацебо, різниця між групами 0,01 (95%CI -0,00-0,02). Для візуальної аналогової шкали EQ-5D-3L (EQ-5D-3L Visual Analogue Scale, VAS) відповідні показники становили 73,3 (95%CI 72,1-74,4) бала у групі даролутаміду та 72,7 (95%CI 71,5-73,9) бала у групі плацебо, різниця між групами 0,6 бала (95%CI -0,3-1,5).

Також заявником відмічено низку незначних обмежень аналізу порівняльної клінічної ефективності. Серед основних заявник виділив наступні: включення лише пацієнтів з добрим загальним станом здоров'я (ECOG 0-1), що не завжди відповідає реальній ситуації в клінічній практиці; відмінності між подальшою терапією, яку пацієнти можуть отримувати в реальній клінічній практиці після розвитку метастазів, та терапією, яку пацієнти отримували у дослідженні.

Щодо популяції та впливу локальної практики заявником зазначено, що пацієнти в Україні відповідають когорті пацієнтів, які брали участь у дослідженні, проте дослідження також включало пацієнтів інших расових груп та етнічностей, що може незначно вплинути на результат у реальній клінічній практиці. Результати можуть бути іншими також через вищу поширеність супутніх патологій, насамперед серцево-судинних захворювань серед чоловіків старшого віку в Україні та нижчу очікувану тривалість життя загалом. Крім того, через фінансові або логістичні перешкоди моніторинг може проводитися рідше, ніж кожні 16 тижнів, як це було в дослідженні, це призводить до пізнішої фіксації метастазів, що може затримувати перехід пацієнта на наступну лінію терапії. Також у реальній клінічній практиці підходи до подальших ліній терапії можуть відрізнятися від тих, що були застосовані в клінічному дослідженні.

На додатковий запит уповноваженого органу для представлення результатів порівняння даролутаміду з **ензалутамідом** в рамках фармакоекономічного аналізу заявником були використані дані клінічної ефективності та безпеки ензалутаміду з дослідження PROSPER. Заявником було представлено у досьє 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). Заявником зазначено, що застосовані методологічні підходи продемонстрували узгоджені результати.

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.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу даролутамід порівняно з плацебо представлено за даними дослідження ARAMIS (публікації Fizazi et al., 2019 та Fizazi et al., 2020).

Середня тривалість експозиції для пацієнтів, які приймали даролутамід, становила 14,8 місяців (діапазон від 0 до 44,3 місяця). Враховуючи відкритий період (англ. open-label) дослідження після завершення основного аналізу експозиція в групі, що приймала даролутамід на додачу до АДТ становила 25,8 місяців (0–59 місяців), серед пацієнтів, що перейшли в групу прийому даролутаміду після завершення засліпленого періоду експозиція становила 11 місяців (1–12 місяців). Майже половина пацієнтів – 49 %, що приймали даролутамід із моменту рандомізації, продовжували його прийом на момент завершення відкритого періоду дослідження.

У 83,2 % пацієнтів, які отримували даролутамід, і в 76,9 % пацієнтів групи плацебо спостерігалися побічні явища переважно легкого або середнього ступеня тяжкості (1 або 2 ступінь) під час первинного аналізу, у 85,7% пацієнтів, які отримували даролутамід і 79,2% пацієнтів групи плацебо під час фінального аналізу відповідно, а також у 70,0% пацієнтів у групі кросоверу, тобто серед тих пацієнтів, які були в групі плацебо та протягом відкритого періоду почали отримувати даролутамід. Типи побічних явищ, про які повідомлялося в групі кросоверу, відповідали тим, що спостерігалися при лікуванні даролутамідом.

Побічні явища 3-4 ступеня виникли у 24,7 % пацієнтів, які отримували даролутамід, та в 19,5 % пацієнтів у групі плацебо під час первинного аналізу та 26,1% та 21,8% під час фінального аналізу відповідно. Летальні випадки зафіксовані в 3,9 % пацієнтів у групі даролутаміду та в 3,2 % пацієнтів у групі плацебо. Причинами летальних випадків у групі даролутаміду були смерть (0,4 %), серцева недостатність (0,3 %), зупинка серця (0,2%), погіршення загального фізичного стану (0,2 %) та тромбоемболія легеневої артерії (0,2 %). Відміна лікування через побічні явища спостерігалася в 8,9 % пацієнтів з групи даролутаміду, без значної різниці з групою плацебо – 8,7 %. Основні причини відміни: серцева недостатність (0,4 %) та смерть (0,4 %).

Результати фінального аналізу профілю безпеки даролутаміду узгоджувалися з результатами первинного аналізу до відкритого періоду. Втома спостерігалася у 13,2% пацієнтів у групі даролутаміду, і це було єдине побічне явище, про яке повідомлялося у понад 10% пацієнтів у цій групі протягом подвійного сліпого періоду. Частота всіх інших побічних явищ, що виникли у понад 5% пацієнтів в будь-якій групі, була загалом подібною в обох групах.

Результати аналізу ключових побічних явищ, які пов'язані з АДТ, продовжували демонструвати незначні або відсутні відмінності в частоті між групою даролутаміду та групою плацебо. Частота серцевих подій включала в себе серцеву аритмію, захворювання коронарних артерій та серцеву недостатність. Незважаючи на вищу частоту серцевих аритмій у групі даролутаміду порівняно з плацебо, пацієнти групи даролутаміду вже на початку дослідження частіше мали аритмії в анамнезі та відхилення на електрокардіограмі, що було встановлено під час первинного аналізу. Після коригування на експозицію лікування, частота більшості побічних ефектів, що стосуються лікування, включаючи падіння, судоми, гіпертонію, зміни психічного стану та розлади настрою, показала незначну різницю або взагалі не показали її між групою даролутаміду та групою плацебо.

Результати фінального аналізу порівняльної безпеки щодо побічних явищ 3-4 ступеня, пов'язаних з лікуванням, що виникли пацієнтів у дослідженні ARAMIS представлено в таблиці 3.

Таблиця 3. Результати фінального аналізу порівняльної безпеки щодо побічних явищ 3-4 ступеня, пов'язаних з лікуванням, що виникли пацієнтів у дослідженні ARAMIS

	Група даролутаміду (n=954), n (%)	Група плацебо (n=554), n (%)
Втома	4 (0,4)	5 (0,9)
Біль у спині	4 (0,4)	1 (0,2)
Артралгія	3 (0,3)	3 (0,5)

Діарея	1 (0,1)	1 (0,2)
Анемія	9 (0,9)	2 (0,4)
Гіпертонія	31 (3,2)	12 (2,2)
Закреп	0	0
Біль у кінцівках	0	1 (0,2)
Нудота	2 (0,2)	0
Припливи жару	0	0
Інфекція сечовивідних шляхів	6 (0,6)	3 (0,5)
Гематурія	10 (1,0)	8 (1,4)
Затримка сечі	16 (1,7)	14 (2,5)
Дизурія	1 (0,1)	5 (0,9)

Таким чином, заявником відмічено, що при застосуванні даролутаміду спостерігається подовження MFS у пацієнтів із нмКРРПЗ, знижуючи ризик метастазування або смерті на 59 % у порівнянні з плацебо та збільшуючи час до появи метастазів. Крім цього, даролутамід сприяв покращенню інших клінічно важливих кінцевих точок, таких, як загальна виживаність, час до прогресування симптомів, час до початку хіміотерапії, та час до прогресування болю. Лікування добре переносилось, з незначними побічними ефектами, що має значний вплив на вибір лікування як лікарем, так і пацієнтом на цій стадії захворювання, що робить даролутамід прийнятним варіантом терапії для пацієнтів із нмКРРПЗ.

Уповноваженим органом проаналізовано дослідження ARAMIS (публікації Fizazi et al., 2019 та Fizazi et al., 2020), що представлено в клінічному розділі досьє та встановлено наступне.

За даними реєстру клінічних випробовувань ClinicalTrials.gov дослідження ARAMIS (NCT02200614) є завершеним, з фактичною датою завершення 14.06.2021.

Відповідно до критеріїв включення в дослідження, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози визначається як наявність трьох послідовних підвищень рівня PSA після досягнення його найнижчого значення під час проведення АДТ, а також пацієнти повинні мати високий ризик розвитку метастазів, який характеризувався часом подвоєння $PSA \leq 10$ місяців. Пацієнти не повинні були мати віддалених метастазів за даними стандартних методів візуалізації (комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії або сцинтиграфії кісток). Таким чином, популяція дослідження ARAMIS цілком відповідала заявленій цільовій популяції, оскільки включала пацієнтів з нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів.

Оскільки найбільш поширеною практикою проведення АДТ в Україні є застосування агоністів ЛГРГ, а в публікаціях дослідження (Fizazi et al., 2019 та Fizazi et al., 2020) не наведено інформації щодо розподілу пацієнтів залежно від методу АДТ, уповноважений орган звернувся до заявника щодо розподілу пацієнтів за АДТ саме під час дослідження. Заявником зазначено, що такий розподіл не описано в публікаціях, а методи АДТ в дослідженні є клінічно взаємозамінними та вважаються рівно ефективними, і завдяки рандомізації їх розподіл був збалансованим між групами дослідження. У зв'язку з цим заявник вважає, що результати порівняльної ефективності даролутаміду відображають його ефект на фоні АДТ загалом, а відсутність точного розподілу між окремими методами АДТ не впливає на результати аналізу. З огляду на те, що інформація з третинних джерел доказових даних (Американської асоціації урологів (AUA)²³, Національної загальної онкологічної мережі (NCCN))²⁴ свідчить про консенсус щодо того, що різні методи АДТ, зокрема агоністи та антагоністи ЛГРГ, а також двобічна орхіектомія, забезпечують досягнення кастраційного рівня тестостерону та вважаються рівно ефективними для контролю захворювання, і наявні рекомендації не виділяють переваг окремих агоністів ЛГРГ щодо клінічної ефективності, уповноважений орган погоджується з заявником, що відсутність відповідного аналізу суттєво не впливає на отримані результати.

²³ <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000001375>

²⁴ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf?utm

Було рандомізовано 1509 пацієнтів (955 у групу даролутаміду та 554 в групу плацебо), які брали участь у первинному аналізі MFS протягом подвійного сліпого періоду. Як було зазначено вище, за результатом первинної кінцевої точки (медіана спостереження 17,9 місяців) було встановлено, що при застосуванні даролутаміду спостерігалось зменшення ризику метастазування або смерті на 59% порівняно з плацебо із статистично значущою різницею ($p<0,001$).

В подальшому відповідно до протоколу дослідження, після досягнення запланованої кількості подій MFS пацієнтам, які на той момент продовжували отримувати лікування в межах дослідження (даролутамід або плацебо), була надана можливість перейти на відкрите лікування даролутамідом. Зокрема, пацієнти групи плацебо, які залишалися на лікуванні на момент досягнення цільової кількості подій MFS, могли перейти на відкриту терапію даролутамідом (кросовер) або отримувати подальше лікування відповідно до стандартної клінічної практики за рішенням дослідника. За результатом фінального аналізу щодо OS при застосуванні даролутаміду спостерігалась перевага із зменшенням ризику смерті на 31% із статистично значущою різницею (HR=0,69; 95%CI 0,53-0,88; $p=0,003$), що є послідовним із результатом проміжного аналізу.

В той же час, варто зазначити, що з групи плацебо 170 пацієнтів (близько 31%) після подвійного засліпленого періоду перейшли на застосування даролутаміду (crossover), що могло вплинути на результати аналізу OS у групі плацебо та ймовірно зменшити різницю між групами лікування за даною кінцевою точкою.

Найчастіше першою подальшою (англ. subsequent) терапією для лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози в 2 групах був доцетаксел (49% пацієнтів в групі даролутаміду та 50,8% пацієнтів в групі плацебо), абіратерон (13% та 17,7%, відповідно), ензалутамід (18% та 14,6%, відповідно) та інші. Варто зауважити, що абіратерон та доцетаксел є поширеною практикою лікування таких пацієнтів в Україні, а ензалутамід наразі не забезпечується за кошти державного бюджету для лікування пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, відповідно не є опцією для лікування таких пацієнтів в Україні. В той же час, оскільки даролутамід та ензалутамід належать до однієї фармакотерапевтичної групи, а частота застосування ензалутаміду була майже однаковою в обох групах лікування, малоімовірно що застосування ензалутаміду вплинуло на результати OS.

За результатом аналізу безпеки встановлено, що незважаючи на децю вищу загальну частоту побічних явищ та побічних явищ 3-4 ступеня тяжкості порівняно з плацебо, профіль безпеки залишався прийнятним як під час первинного, так і фінального аналізів. Більшість побічних явищ були легкого або помірного ступеня тяжкості, а єдиним побічним явищем, що спостерігалось більш ніж у 10% пацієнтів у групі даролутаміду, була втома. Загалом отримані результати свідчать, що при застосуванні даролутаміду у комбінації з АДТ не супроводжується клінічно значущим погіршенням профілю безпеки порівняно з АДТ (плацебо).

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження ARAMIS (Fizazi et al., 2019 та Fizazi et al., 2020) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Проведене дослідження вивчає визначене клінічне питання, а саме ефективність та безпеку застосування даролутаміду на додаток до АДТ порівняно з плацебо на додаток до АДТ у пацієнтів з нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів, рандомізація у співвідношенні 2:1 була проведена за допомогою інтерактивної системи голосової відповіді (Interactive Voice Response System, IVRS), дослідження було подвійне сліпе, плацебо-контрольоване. Демографічні характеристики та клінічні дані пацієнтів групи лікування та контролю були схожими на початку дослідження, а результати представлені за усіма визначеними кінцевими точками. Враховуючи вищезазначене, уповноваженим органом встановлено високу методологічну якість дослідження за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи.

Таким чином, за результатами оцінки порівняльної клінічної ефективності та безпеки за даними дослідження ARAMIS (Fizazi et al., 2019 та Fizazi et al., 2020) встановлено, що застосування даролутаміду у комбінації з АДТ у пацієнтів з нмКРППЗ зі статистично значущою різницею порівняно лише з АДТ забезпечило зниження ризику метастазування або смерті на 59% ($p<0,001$) та зниження ризику смерті на 31% ($p=0,003$). За результатами аналізу безпеки профіль безпеки даролутаміду у комбінації з АДТ був прийнятним та загалом порівняним із АДТ. Додавання даролутаміду до АДТ не супроводжувалося погіршенням профілю безпеки, а більшість побічних явищ були легкого або помірного ступеня тяжкості.

Щодо порівняння даролутаміду із ензалутамідом, уповноважений орган зазначає, що результати порівняльної клінічної ефективності, проведеної із застосуванням методу Бухера, представлено заявником з технічного звіту глобальної фармакоекономічної моделі, що в подальшому були використані як вхідні дані в адаптованій до локальних умов моделі фармакоекономічного аналізу. При оцінці MFS було використано результат непрямого порівняння, що враховував підхід BMC (англ. baseline metastasis censored – базові метастази, цензуровані на 0-й день), згідно з яким HR для ензалутамід vs даролутамід становить 0,806 (95%CI 0,609-1,066), що свідчить про те, що ризик метастазування або смерті може бути вищим при застосуванні даролутаміду, проте статистично значуща різниця не виявлена. Подібні результати згідно з технічним звітом моделі були отримані і за методом мережевого метааналізу із фіксованими ефектами (HR для ензалутамід vs даролутамід 0,806 (95%CI 0,609-1,067), на відміну від результатів за методом MAIC, де статистична значущість була виявлена (HR для ензалутамід vs даролутамід 0,833 (95%CI 0,708-0,981)). Щодо оцінки OS заявником було використано результат без коригування на кросовер, відповідно до якого показник HR для ензалутамід vs даролутамід становить 1,177 (95%CI 0,786-1,764), тобто ризик смерті був децю нижчим при застосуванні даролутаміду проте без статистично значущої різниці. Такі ж результати було отримано за методом мережевого метааналізу із фіксованими ефектами (HR для ензалутамід vs даролутамід 1,178 (95%CI 0,785-1,765)).

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 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.

З огляду на обмежену деталізацію методології проведення непрямого порівняння даролутаміду та ензалутаміду, уповноваженим органом додатково проаналізовано систематичні огляди та метааналізи (Wenzel et al., 2023; Mori et al., 2020), що були зазначені заявником в якості підтвердження отриманих результатів непрямого порівняння, та встановлено наступне.

Систематичний огляд та метааналіз Mori et al., 2020 включав рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) за участі пацієнтів із нмКРППЗ, в яких порівнювали системну терапію (даролутамід, ензалутамід, апалутамід) із плацебо на фоні застосування АДТ. Щодо результатів порівняння даролутаміду та ензалутаміду, у публікації наведено дані щодо MFS, згідно з якими застосування ензалутаміду асоціювалося з подовженням MFS на 14% порівняно з

даролутамідом (HR: 0,86; 95% CrI: 0,78–0,95). Аналіз за оцінкою OS та профілю безпеки представлено порівняно з плацебо та проведено ранжування, відповідно до якого даролутамід мав вищу ймовірність бути кращим порівняно із ензалутамідом.

На відміну від систематичного огляду з метааналізом Mori et al., 2020, систематичний огляд з метааналізом, що представлено у публікації Wenzel et al., 2023 включає дані фінального аналізу OS дослідження даролутаміду ARAMIS. Результати щодо OS, побічних явищ ≥ 3 та побічних явищ 3-4 ступеня таких, як втома, артеріальна гіпертензія та падіння, в даній публікації представлено порівняно із АДТ та проведено ранжування, відповідно до якого даролутамід мав вищу ймовірність бути кращим порівняно з ензалутамідом за оцінкою OS, частоти виникнення побічних явищ ≥ 3 та частоти побічних явищ 3-4 ступеня таких як втома, артеріальна гіпертензія та падіння.

Оскільки в наданих заявником систематичних оглядах з метааналізами відсутні результати за оцінкою відносних показників щодо OS, уповноваженим органом додатково також було проведено пошук та знайдено інший систематичний огляд з мережевим метааналізом, що представлений у публікації Chen et al., 2023²⁵, що був присвячений непрямою порівнянню інгібіторів андрогенових рецепторів (даролутамід, ензалутамід, апалутамід) при лікуванні пацієнтів із метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози, нмКРРПЗ та метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози. Для непрямого порівняння було проведено Баєсівський мережевий метааналіз. Що стосується порівняльних результатів у пацієнтів із нмКРРПЗ, то за оцінкою MFS ензалутамід продемонстрував зниження ризику виникнення метастазів або смерті на 29% порівняно з даролутамідом – HR 0,71 (95%CI: 0,54-0,93), а за результатами оцінки OS не було виявлено суттєвої різниці між ензалутамідом та даролутамідом, показник HR становив 1,13 (95%CI: 0,71-1,79). Такі результати є подібними до тих, що були отримані заявником при проведенні непрямого порівняння за методом Бухера, проте за оцінкою MFS (Chen et al., 2023) було виявлено статистично значущу різницю. Що стосується аналізу профілю безпеки, то не було виявлено суттєвих відмінностей між ензалутамідом та даролутамідом щодо загальної частоти побічних явищ (OR 1,30; 95%CI: 0,88-1,91) та частоти побічних явищ ≥ 3 ступеня (OR 1,10; 95%CI: 0,77-1,58).

Також уповноваженим органом було знайдено ретроспективне когортне дослідження DEAR-EXT (NCT06013475), що описане у публікації Shore et al., 2026²⁶ та присвячене аналізу медичних карт пацієнтів з США з метою порівняння трьох інгібіторів андрогенових рецепторів (даролутамід, ензалутамід, апалутамід) при лікуванні нмКРРПЗ. Загалом до даного дослідження було включено 1375 пацієнтів, з яких до групи даролутаміду – 565 пацієнтів, а до групи ензалутаміду – 609 пацієнтів. Відповідно до базових характеристик частка пацієнтів з PSA-DT<10 місяців, тобто тих, хто має високий ризик метастазів, становила 49% у групі даролутаміду та 46% у групі ензалутаміду; при цьому дані для 22% та 30% відповідно були втрачені. Медіана спостереження в обох групах становила 26,2 місяці.

За результатами дослідження DEAR-EXT було встановлено, що виникнення метастазів або смерть були зафіксовані у 31,0% пацієнтів у групі даролутаміду та 44,3% – у групі ензалутаміду. Ризик метастазування або смерті був нижчий на 35% при застосуванні даролутаміду порівняно з ензалутамідом (скоригований HR 0,65; 95%CI: 0,53–0,79). Щодо оцінки загальної виживаності встановлено, що 18,4% пацієнтів померло у групі даролутаміду, а 25,6% – у групі ензалутаміду. Показник OS був чисельно вищим при застосуванні даролутаміду порівняно з ензалутамідом: за нескоригованою оцінкою Каплана–Мейєра на 12-й місяць при застосуванні даролутаміду OS становила 95,9%, а при застосуванні ензалутаміду – 92,0%; на 36-му місяці – 77,6% та 70,5% відповідно. Побічні явища, що виникли під час лікування (treatment-

²⁵ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10034066/>

²⁶ <https://www.nature.com/articles/s41391-026-01099-3>

emergent adverse events) були зафіксовані у 25,1% пацієнтів, які отримували даролутамід, 28,4% пацієнтів, які отримували ензалутамід.

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 децю відрізнятися від даних отриманих заявником при непрямому порівнянні.

Даролутамід не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines)**²⁷.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України даролутамід не включений до **17 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13 червня 2025 № 971)²⁸.

За даними реєстру медико - технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги наявний Стандарт медичної допомоги «Рак передміхурової залози», затвердженого наказом МОЗ України від 22 червня 2023 року № 1141²⁹, де пацієнтам з M0 кастраційно-резистентним раком передміхурової залози і високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT <10 місяців) для продовження часу до метастазування та загального виживання рекомендовано застосування ензалутаміду. В зазначеному Стандарті “Рак передміхурової залози” заявлений лікарський засіб відсутній, оскільки на час його затвердження була відсутня реєстрація даролутаміду в Україні.

У досє представлені наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн, в яких згадується даролутамід як лікарський засіб для лікування нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів:

1. Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Рак передміхурової залози, Версія 5.2026 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer)³⁰.

Для лікування пацієнтів з M0 кастраційно-резистентним раком передміхурової залози з PSA-DT ≤10 місяців рекомендовано наступні режими, яким варто віддавати перевагу:

- апалутамід (категорія 1);
- даролутамід (категорія 1);
- ензалутамід (категорія 1).

2. Рекомендації Європейської асоціації урології (EAU), Європейської асоціації ядерної медицини (EANM), Європейського товариства радіотерапії та онкології (ESTRO), Європейського товариства урогенітальної радіології (ESUR), Міжнародного товариства урологічної патології (ISUP) та Міжнародного товариства

геріатричної онкології (SIOG) щодо раку передміхурової залози, 2026. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer³¹.

²⁷ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

²⁸ <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-13-06-2025-971-pro-zatverdzhennya-simnadcyatogo-vipusku-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennya-jogo-dostupnosti>

²⁹ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/47410-dn_1141_22062023_dod.pdf

³⁰ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

³¹ https://d56bochlunqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2026_2026-03-14-104356_ixav.pdf

В рекомендаціях зазначено щодо застосування даролутаміду у разі нмКРППЗ у комбінації з АДТ:

- рекомендовано апалутамід, даролутамід або ензалутамід пацієнтам із M0 кастраційно-резистентним раком передміхурової залози і високим ризиком розвитку метастазів (час подвоєння PSA <10 місяців) для пролонгації часу до метастазування та загальної виживаності. (сильна рекомендація).

Додатково уповноваженим органом під час верифікаційного аналізу було знайдено та проаналізовано наступні міжнародні рекомендації.

Оновлення рекомендацій Канадської урологічної асоціації (CUA) та Канадської уроонкологічної групи (CUOG) щодо ведення пацієнтів із кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (CRPC), 2021 рік: що змінилося з 2019 року? UPDATE – 2021 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) castration-resistant prostate cancer (CRPC) guideline: What has changed since 2019?³²

Чоловікам із нмКРППЗ високого ризику, визначеним як PSA-DT менше 10 місяців, та очікуваною тривалістю життя понад п'ять років, слід пропонувати апалутамід, ензалутамід або даролутамід (рівень доказовості I, сильна рекомендація).

Ця сильна рекомендація ґрунтується на тому, що всі три препарати продемонстрували статистично значуще подовження MFS, збільшення часу до прогресування PSA (тобто до розвитку резистентності до терапії) і, що найважливіше, подовження OS. Незважаючи на те, що за цими пацієнтами ретельно спостерігали і, як правило, у групі плацебо їм дуже рано призначали ефективні методи лікування, що подовжують життя.

Клінічні рекомендації Іспанського товариства медичної онкології щодо лікування поширеного раку передміхурової залози. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer, 2020³³.

Для пацієнтів з нмКРППЗ високого ризику застосування АДТ + ензалутамід, даролутамід та апалутамід покращує показники PFS та OS. Вибір терапії має базуватись на профілі токсичності та загальній стратегії лікування.

Настанова Американської урологічної асоціації (AUA), Американського товариства радіаційної онкології (ASTRO) та Товариства урологічної онкології (SUO) щодо ведення пацієнтів із поширеним раком передміхурової залози. Частина II. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II, 2021³⁴.

Пацієнтам з нмКРППЗ з високим ризиком розвитку метастазів (час подвоєння PSA менше 10 місяців) рекомендовано застосувати апалутамід, даролутамід або ензалутамід із продовженням застосування АДТ (рівень доказовості A).

Рак простати: клінічні практичні рекомендації Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2023³⁵.

Апалутамід, даролутамід або ензалутамід слід розглядати як варіанти для лікування чоловіків з M0 (на скануванні кісток і КТ) кастраційно-резистентним раком передміхурової залози і високим ризиком прогресування захворювання (I, B; ESMO-MCBS v1.1 оцінка: 3).

Таким чином, результати аналізу міжнародних клінічних рекомендацій свідчать, що даролутамід є рекомендованою опцією лікування пацієнтів із нмКРППЗ та часом подвоєння рівня PSA ≤10 місяців. Рекомендації щодо його застосування представлені в настановах Національної загальної онкологічної мережі, 2026; Європейської асоціації урології (EAU), Європейської асоціації ядерної медицини (EANM), Європейського товариства радіотерапії та онкології (ESTRO), Європейського товариства уrogenітальної радіології (ESUR), Міжнародного товариства урологічної патології (ISUP) та Міжнародного товариства геріатричної онкології

³² <https://cuaj.ca/index.php/journal/article/view/7160/4788>

³³ https://seom.org/images/SEOM_CLINICAL_GUIDELINE_ADVANCED_PROSTATE_CANCER_2020.pdf

³⁴ <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000001376>

³⁵ <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2939898-7>

(SIOG), 2026; Канадської урологічної асоціації (CUA) та Канадської уроонкологічної групи (CUOG), 2019; Іспанського товариства медичної онкології, 2020; Американської урологічної асоціації (AUA), Американського товариства радіаційної онкології (ASTRO) та Товариства урологічної онкології (SUO), 2021; Європейського товариства медичної онкології, 2023, де даролутамід розглядається поряд з ензалутамідом та апалутамідом (наразі відсутня державна реєстрація лікарського засобу в Україні) як терапевтична опція для даної категорії пацієнтів.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Для оцінки ефективності витрат застосування даролутаміду в комбінації з АДТ порівняно із застосуванням АДТ для лікування пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT<10 місяців) заявником було використано методи “витрати-ефективність” та “витрати-користь”, у яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування даролутаміду в комбінації з АДТ. Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” заявником був обґрунтований статистично значущою різницею у показниках виживаності без метастазів та загальної виживаності при застосуванні даролутаміду в комбінації з АДТ порівняно з АДТ, визначеною на етапі клінічного аналізу. Метод фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” обґрунтований наявністю показників корисності, визначених на основі дослідження ARAMIS, а також за даними інших клінічних публікацій.

З огляду на те, що для лікарського засобу ензалутамід було проведено державну ОМТ за показанням для лікування нмКРРПЗ у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування та рекомендовано укладання договору керованого доступу, а також те, що відповідно до даних ДП “Медичні закупівлі України” наразі проводяться переговори щодо укладання договору керованого доступу для ензалутаміду за вищезазначеним показанням, заявником було додатково представлено результати ефективності витрат даролутаміду у комбінації з АДТ порівняно з ензалутамідом у комбінації з АДТ на запит уповноваженого органу.

Модель фармакоекономічного аналізу є адаптованим варіантом базової глобальної моделі заявника, в основу якої було покладено модель розділеної виживаності (англ. partitioned survival model). Для побудови моделі розділеної виживаності для даролутаміду в комбінації з АДТ та АДТ були використані дані на рівні пацієнта (англ. patient-level data), які було екстрапольовано за розподілом Вейбулла. Модель аналізу ефективності витрат даролутаміду в комбінації з АДТ порівняно з ензалутамідом у комбінації з АДТ була побудована з використанням даних самостійно проведеного заявником скоригованого непрямого порівняння методом Бухера (на основі досліджень PROSPER та ARAMIS).

Базові характеристики пацієнта при моделюванні, а саме: вага (83,36 кг), зріст (171,18 см) і площа поверхні тіла (1,96 м²) – відповідають характеристикам популяції з дослідження ARAMIS, тоді як вік пацієнтів було оцінено для популяції пацієнтів в Україні (65 років). Тривалість циклу моделі становить 28 днів, тривалість часового горизонту становить 35 років, що відповідає позиттивному часовому горизонту.

Структура моделі фармакоекономічного аналізу передбачає 3 стани: “нмКРРПЗ”, “мКРРПЗ” та “смерть”. Всі пацієнти починають зі стану “нмКРРПЗ”, де захворювання пацієнта стабільне або відповідає лікуванню і не прогресує до метастазів, пацієнти перебувають в ньому постійно до моменту діагностування прогресування захворювання або смерті. При прогресуванні захворювання до появи віддалених метастазів пацієнти переходять у стан “мКРРПЗ”, де отримують лікування першої, другої і третьої лінії терапії. Стан “Смерть” є абсорбуючим, і після переходу у стан “Смерть” пацієнти залишаються в даному стані до кінця часового горизонту.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі розділеної виживаності за даними заявника наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоеконімічного аналізу застосування даролутаміду у комбінації з АДТ за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: даролутамід у комбінації з АДТ. Компаратор: 1) АДТ; 2) ензалутамід. Модель розділеної виживаності було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT < 10 міс.). Фармакоеконімічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я). Часовий горизонт моделювання становить 35 років. Початковий середній вік пацієнта становить 65 років. Вік пацієнтів було оцінено для умов України та валідовано з клінічними експертами з огляду на встановлену різницю у віковій структурі між популяцією дослідження ARAMIS та України. Середній вік пацієнтів у дослідженні становив 73,62 роки, проте відрізнявся залежно від економічного рівня розвитку країн, з яких походили пацієнти, що брали участь у дослідженні. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності: 1) дослідження ARAMIS (дані на рівні пацієнта (англ. patient-level data)) - екстраполяція загальної виживаності і часу лікування (time on treatment) базувалася на останньому зрізі даних за листопад 2019 року, тоді як екстраполяція виживаності без метастазів базується на даних зрізу станом на вересень 2018 року. 2) проведене заявником скориговане непряме порівняння методом Бухера (на основі досліджень PROSPER та ARAMIS). Дані щодо безпеки: 1) дослідження ARAMIS (показники серйозних небажаних явищ та небажаних явищ для груп даролутамід + АДТ та АДТ були отримані на основі зрізу даних за вересень 2018 року). 2) дослідження PROSPER (Hussain et al., 2018) та ARAMIS (дані на рівні пацієнта). Дані щодо корисності: 1) дані EQ-5D-3L на рівні пацієнтів із вересневого зрізу даних 2018 року дослідження ARAMIS були використані для отримання значень корисності. Додатково, до оцінок якості життя, модель враховує зниження показників якості життя внаслідок несприятливих явищ та симптоматичних скелетних подій. 2) Враховуючи, що ензалутамід має подібний механізм дії, було зроблено припущення, що пацієнти, які отримують ці

		схеми лікування, матимуть подібну корисність до схеми даролутамід + АДТ як при нмКРРП, так і при мКРРП. За результатами економічної оцінки у межах 35-річного часового горизонту було отримано результат: • 6,53 LYG та 5,05 QALY для даролутамід у комбінації з АДТ; • 4,82 LYG та 3,62 QALY для АДТ; • 5,96 LYG та 4,71 QALY для ензалутаміду. Даролутамід у комбінації з АДТ, забезпечує додаткові 1,71 LYG та 1,42 QALY порівняно з АДТ та 0,57 LYG та 0,34 QALY порівняно з ензалутамідом, враховуючи дисконтування.
3	Розрахунок витрат	Категорії прямих витрат, що включені в модель: • витрати на досліджуваний лікарський засіб та лікарські засоби порівняння; • витрати на наступні лінії терапії; • витрати на моніторинг лікування (амбулаторні візити, лабораторні аналізи); • витрати на лікування несприятливих явищ та симптоматичних скелетних подій; • витрати на паліативну допомогу. Непрямі витрати в аналіз включені не були. Заявлена конфіденційна цінова пропозиція становить [REDACTED] грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою, 300 мг № 112. <i>Зазначаємо, що заявлена конфіденційна цінова пропозиція є на [REDACTED] % нижчою за задекларовану граничну оптово-відпускну ціну з Національного каталогу цін, що становить 105 750,40 грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою, 300 мг № 112 (наказ від 26.03.2026 № 392).</i> Закупівельні ціни лікарських засобів АДТ були отримані із електронної системи публічних закупівель Prozorro та становлять: - лейпрорелін (ЕЛІГАРД, 22,5 мг пор. д/п рну д/підшк. ін. 22,5 мг шприц, з розч. у шприці 457 мг) - 4 444,00 грн за шприц³⁶; - гозерелін (ГОЗЕРЕЛІН-ВІСТА, шприц, імплантат по 3,6 мг по 1 імплантату у шприці-аплікаторі) - 1 433,00 грн за шприц³⁷; - гозерелін (ГОЗЕРЕЛІН-ВІСТА, шприци, імплантат по 10,8 мг по 1 імплантату у шприці аплікаторі) - 1 945,00 грн за шприц³⁸; - трипторелін (ДИФЕРЕЛІН®, порошок по 3,75 мг та розчинник для суспензії для ін'єкцій пролонгованого вивільнення, 1 флакон з порошком у комплекті з розчинником по 2 мл) - 2 026,00 грн за флакон³⁹. Для порівняння з ензалутамідом заявником було використано задекларовану граничну оптово-відпускну ціну на лікарський засіб ензалутамід з Національного каталогу цін - 91 221,42 грн за упаковку капсул по 40 мг №112 (наказ МОЗ від 05.08.2025 № 1229).

³⁶<https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2025-03-19-007375-a>

³⁷<https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2025-04-30-008133-a>

³⁸<https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2025-08-11-010255-a>

³⁹<https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2026-03-24-011592-a>

		Витрати за результатами моделювання Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (даролутамід у комбінації з АДТ) на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (АДТ) на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (ензалутамід) на горизонт моделювання 35 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Різниця витрат порівняно з АДТ: ██████ грн. Різниця витрат порівняно з ензалутамідом: ██████ грн.
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER) порівняно з АДТ: • ██████ грн/LYG; • ██████ грн/QALY. Порівняно з ензалутамідом даролутамід є домінуючою технологією, оскільки є менш витратним та більш ефективним за розрахунками заявника. Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості порівняно з АДТ та ензалутамідом. Для однофакторного аналізу чутливості клінічні параметри змінювались в межах 95 % довірчого інтервалу або були оцінені на основі стандартних відхилень та розміру вибірки, якщо ці дані були доступні. За відсутності цих даних стандартне відхилення було прийняте рівним 10 % від середнього значення. 1) Порівняно з АДТ показник ICER був найбільш чутливим до зміни таких параметрів: показники корисності для станів “нмКРРПЗ” і “мКРРПЗ”, тривалість подальшого лікування, а також витрати на моніторинг лікування. <i>Відповідно до результатів однофакторного аналізу чутливості, проведеного заявником, ICER може коливатися від ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY. Проте такі значення ICER є малоймовірними, оскільки досягаються при зміні виключно одного показника корисності для стану “нмКРРПЗ”. Проте, оскільки стани в моделі є взаємопов’язаними, при зміні показника корисності для стану “нмКРРПЗ”, корисність для стану “мКРРПЗ” теж буде змінена відповідним чином, оскільки навряд чи може бути вищою, ніж для стану “нмКРРПЗ”, тому і значення показника ICER/QALY, у такому разі, теж зміниться.</i> 2) Порівняно з ензалутамідом результат аналізу був найбільш чутливим до ціни даролутаміду, показників корисності, а також показника HR для загальної виживаності для ензалутаміду порівняно з даролутамідом. <i>Відповідно до результатів однофакторного аналізу чутливості, проведеного заявником, результати аналізу можуть коливатись від статусу домінуючої технології для</i>

		даролутаміду до показника ICER/QALY, що становить [REDACTED] грн/QALY, тобто витрати на даролутамід стають малоефективними. Заявником було додатково проведено ймовірнісний аналіз чутливості порівняно із АДТ. За результатами ймовірнісного аналізу чутливості даролутамід у комбінації з АДТ залишається технологією з неефективними витратами порівняно з АДТ у 100 % випадків за результатами 1000 ітерацій. За висновками заявника проведений аналіз чутливості виявив стійкість фармакоекономічної моделі до зміни вхідних ключових параметрів. Технологія даролутаміду у комбінації з АДТ для дорослих пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT < 10 міс.) залишається більш витратною та одночасно більш ефективною порівняно із АДТ, а витрати є неефективними.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	При побудові моделі було зроблено кілька припущень: - Після переходу в стан “мКРРП” пацієнти можуть отримати наступні лінії лікування, розподіл яких для кожної лінії було отримано на основі експертної думки клінічних фахівців, яка відображає поточну клінічну практику в Україні. - Побічні дії та небажані явища не несуть додаткового ризику для прогресування захворювання або переходу пацієнта в стан “Смерть”. - Частота проведення моніторингу є однаковою для всіх станів та груп лікування, окрім частоти візуалізації метастазів після прогресування. Обмеження проведеного аналізу: - Вплив подальшого лікування при прогресуванні захворювання у стані “мКРРП” та його розподіл враховано лише у витратах без урахування впливу на ефективність, оскільки змодельована ефективність залежить від подальшого лікування, отриманого в клінічних дослідженнях. Проте заявник зазначив, що при проведенні фармакоекономічного аналізу було визнано більш доцільним представити клінічно релевантні типи подальшого лікування, розподіл і витрати відповідно до локальних умов для базового сценарію для відображення реальної клінічної практики в Україні. Розподіл подальшого лікування з ARAMIS був додатково оцінений в аналізі чутливості. - Недостатня кількість досліджень, що описують популяцію пацієнтів в Україні зі специфічними хворобами та оцінюють якість їхнього життя, зумовлює необхідність робити припущення засновані на екстраполяції даних з інших країн або на експертній оцінці. Дане обмеження притаманне більшості фармакоекономічних досліджень в контексті системи охорони здоров'я України.

Отже, за розрахунками заявника даролутамід у комбінації з АДТ для лікування дорослих пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів, забезпечує додаткові 1,71 LYG та 1,42 QALY порівняно з АДТ. Сукупні витрати на застосування даролутаміду в комбінації з АДТ ([REDACTED] грн) є у [REDACTED] разів більшими за сукупні витрати на АДТ ([REDACTED] грн).

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні даролутаміду в комбінації з АДТ для лікування дорослих пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів становить █████ грн на рік доданого життя, та █████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість, порівняно із АДТ. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування даролутаміду в комбінації з АДТ порівняно із АДТ є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴⁰.

Відповідно до результатів аналізу ефективності витрат даролутаміду у комбінації з АДТ порівняно із ензалутамідом у комбінації з АДТ заявником було встановлено, що даролутамід забезпечує додаткові 0,57 LYG та 0,34 QALY порівняно з ензалутамідом для лікування дорослих пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів. Сукупні витрати на застосування даролутаміду в комбінації з АДТ (█████ грн) є на █████ грн меншими за сукупні витрати на ензалутамід у комбінації з АДТ (█████ грн). За результатами розрахунків заявника даролутамід в комбінації з АДТ є домінуючою технологією порівняно із ензалутамідом у комбінації з АДТ, оскільки є менш витратним та забезпечує додаткові роки життя та додаткові роки життя, скориговані на якість.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоекономічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу ефективності витрат:

Щодо порівняння з АДТ та з ензалутамідом у комбінації з АДТ:

У фармакоекономічну модель заявником були включені всі несприятливі явища 3/4 ступеня, які виникли у $\geq 5\%$ пацієнтів у дослідженні ARAMIS з використанням зрізу даних за 2018 рік. Варто зазначити, що останніми доступними даними щодо несприятливих явищ у дослідженні ARAMIS є дані зі зрізу 2019 року (публікація Fizazi et al., 2020).

Використання даних зі зрізу 2018 року було обґрунтовано заявником тим, що це забезпечує коректне порівняння в фармакоекономічному аналізі та дає змогу врахувати результати порівняльної безпеки до початку відкритого періоду дослідження та переходу пацієнтів із плацебо на даролутамід (кросоверу). Варто зазначити, що відповідно до рекомендацій Настанови результати, про які повідомляється в аналізі, мають бути найбільш актуальними, доступними та релевантними на дату проведення аналізу. Проте уповноваженим органом було встановлено, що використання останніх доступних даних щодо несприятливих явищ зі зрізу 2019 року матиме мінімальний вплив на значення ICER та не призведе до зміни висновків за результатами аналізу.

Щодо порівняння з ензалутамідом у комбінації з АДТ:

Заявником для проведення аналізу ефективності витрат даролутаміду у комбінації з АДТ порівняно з ензалутамідом у комбінації з АДТ було використано задекларовану граничну оптово-відпускну ціну на лікарський засіб ензалутамід з Національного каталогу цін. Оскільки відповідно до рекомендацій Настанови для вибору ціни на компаратор рекомендовано надавати перевагу реальній закупівельній ціні з перспективи системи охорони здоров'я (платника), у разі використання ціни ензалутаміду за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro⁴¹ даролутамід у комбінації з АДТ буде більш витратною та більш ефективною технологією, а показник ICER становитиме █████ грн/QALY (неефективні витрати).

Отже, витрати на даролутамід у комбінації з АДТ порівняно з АДТ є неефективними відповідно до шкали граничних значень ICER в Україні, а показник ICER при врахуванні вищезазначеного фактора залишається наближеним до розрахованого заявником. Порівняно із

⁴⁰<https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

⁴¹ <https://prozorro.gov.ua/uk/contract/UA-2025-05-16-010052-a-a1/>

ензалутамідом у комбінації з АДТ витрати на даролутамід у комбінації з АДТ також є неефективними за умови використання реальної закупівельної ціни на ензалутамід.

Проте оскільки наразі переговори щодо укладання договору керованого доступу щодо лікарського засобу ензалутамід все ще тривають, тобто даний лікарський засіб не є частиною поточної практики лікування дорослих пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів, з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я), а також те, що ціна ензалутаміду, яка може бути встановлена за результатом проведення переговорів, є невизначеною, інформація щодо досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні представляється виключно для сценарію порівняння з АДТ.

Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу застосування даролутаміду у комбінації з АДТ порівняно із АДТ можливе, якщо ціна на лікарський засіб даролутамід буде знижена не менше ніж на ██████████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████████ грн за упаковку таблеток, вкритих плівковою оболонкою, 300 мг № 112 (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн), та не менше ніж на ██████████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████████ грн (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування даролутаміду в комбінації з АДТ порівняно із АДТ на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для лікування дорослих пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT < 10 міс.).

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що кількість пацієнтів, що потребуватимуть лікування становитиме 381 пацієнт на перший рік, 387 пацієнтів на другий рік, 392 пацієнта на третій рік, 398 пацієнтів на четвертий рік та 404 пацієнти на п'ятий рік.

Заявником було побудовано два сценарії переходу з АДТ на даролутамід у комбінації з АДТ - повний перехід (100% перехід на терапію даролутамідом з першого року моделювання) та поступовий перехід (лінійний перехід на нову терапію впродовж горизонту моделювання). Очікування поступового рівномірного зростання охоплення базується на внутрішніх припущеннях компанії-виробника. Заявник зазначає, що оскільки наразі препарат не є доступний для призначення лікарів, то варто очікувати певний період напрацювання досвіду призначення та вироблення клінічної практики його застосування, що сповільнюватиме охоплення цільової популяції новою технологією. Це спричинило потребу в розробці сценарію поступового переходу, за якого у перший рік 20% пацієнтів отримають лікування даролутамідом, з поступовим покриттям всієї популяції до 5 року моделювання.

Аналіз впливу на бюджет даролутаміду у комбінації з АДТ порівняно з ензалутамідом у комбінації з АДТ не проводився заявником з огляду на те, що наразі переговори щодо укладання договору керованого доступу щодо ензалутаміду все ще тривають, тобто ензалутамід не є частиною поточної практики лікування дорослих пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів, з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я). Крім того, заявник зазначає, що провести аналіз впливу на бюджет при порівнянні з ензалутамідом виявилось неможливо через відсутність чіткої цінової позиції щодо ензалутаміду.

Використання змодельованих витрат в аналізі впливу на бюджет дає можливість врахувати різну кількість пацієнтів для заявленої медичної технології та медичної технології порівняння, які характеризуються різними показниками виживаності пацієнтів.

Серед припущень аналізу впливу на бюджет заявником виділено наступні:

- ціни на нову технологію та інші лікарські засоби та медичні послуги залишаються незмінними протягом горизонту моделювання;
- відсутність доступу до конкурентних препаратів на ринку, що може вплинути на реальний розподіл лікування антиандрогенами 2-го покоління;
- 100% рівень діагностики стану нмКРРПЗ з PSA-DT <10 міс.;
- обізнаність профільних лікарів про доступність нової терапії буде достатня, щоб забезпечити рівень призначень, описаний у сценаріях моделювання;
- всі інші припущення для ФЕА, які описані в розділі 10, оскільки модель базується на змодельованих витратах з моделі Маркова.

Обмеження аналізу впливу на бюджет включають відсутність врахування лікування побічних ефектів від наступних ліній терапії після прогресування. Також слід відмітити, що корекція напівциклу до аналізу впливу на бюджет не застосовувалася, щоб краще відобразити доступність препарату після його закупівлі на централізованому рівні та розподіл по регіонах (одночасний стрибок доступності) та, відповідно, вищу ймовірність одночасного призначення великій когорті пацієнтів.

Результати аналізу впливу на показники бюджету за сценарієм повного переходу за даними заявника наведено у таблиці 5, а за сценарієм поступового переходу - у таблиці 6.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування даролутаміду в комбінації з АДТ порівняно із АДТ за сценарієм повного переходу з першого року за даними заявника

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT < 10 міс.), осіб*	381	387	392	398	404
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують лише АДТ	381	387	392	398	404
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати даролутамід у комбінації з АДТ	0	0	0	0	0

Новий сценарій 1 – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують лише АДТ	0	0	0	0	0
Новий сценарій 1 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати даролутамід у комбінації з АДТ**	381	489	565	619	658
- з них починають застосування даролутаміду у поточному році	381	149	151	154	156
Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без даролутаміду, грн					
Новий сценарій 1 – витрати у схемі лікування з даролутамідом, грн					
- з них витрати на даролутамід, грн					
Вплив на бюджет (додаткові витрати), грн					

*враховує показники виживаності без метастазів для пацієнтів, які отримують лише АДТ

**з огляду на те, що показники виживаності без метастазів є різними для заявленого лікарського засобу та компаратора, у новому сценарії більше пацієнтів потребуватимуть лікування враховуючи повільніше прогресування захворювання

За результатами аналізу впливу на бюджет додаткові витрати на даролутамід при застосуванні сценарію повного переходу на заявлений лікарський засіб з першого року аналізу, будуть знаходитись в діапазоні від [] грн до [] грн залежно від року прогнозування.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році за умови використання сценарію повного переходу пацієнтів з першого року аналізу на застосування даролутаміду ("новий сценарій 1") вплив на бюджет даролутаміду буде великим (понад 100 млн грн) у всі роки аналізу.

Крім того, витрати на даролутамід перевищуватимуть рекомендоване порогове значення ступеню фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у [REDACTED] рази залежно від року аналізу.

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування даролутаміду в комбінації з АДТ порівняно із АДТ за сценарієм поступового переходу за даними заявника

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT < 10 міс.)*	381	387	392	398	404
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують лише АДТ	381	387	392	398	404
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати даролутамід у комбінації з АДТ	0	0	0	0	0
Новий сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують лише АДТ	303	193	101	42	0
Новий сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати даролутамід у комбінації з АДТ**	76	146	283	402	579
- з них починають застосування даролутаміду у поточному році	76	78	157	160	241

Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без даролутаміду, грн					
Новий сценарій 2 – витрати у схемі лікування з даролутамідом, грн					
- з них витрати на даролутамід, грн					
Вплив на бюджет (додаткові витрати), грн					

*враховує показники виживаності без метастазів для пацієнтів, які отримують лише АДТ

**з огляду на те, що показники виживаності без метастазів є різними для заявленого лікарського засобу та компаратора, у новому сценарії більше пацієнтів потребуватимуть лікування враховуючи повільніше прогресування захворювання

За результатами аналізу впливу на бюджет додаткові витрати на даролутамід при застосуванні сценарію поступового переходу на заявлений лікарський засіб будуть знаходитись в діапазоні від [] грн до [] грн залежно від року прогнозування.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році за умови використання сценарію поступового переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування даролутаміду ("новий сценарій 2") вплив на бюджет даролутаміду буде середнім (в діапазоні від 38 млн до 100 млн грн) у перший рік аналізу і великим (понад 100 млн грн) у всі наступні роки прогнозування.

Крім того, витрати на даролутамід з третього року аналізу перевищуватимуть рекомендоване порогове значення ступеню фінансової доступності, що становить 176 млн грн, у [] разів залежно від року аналізу.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоекономічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

Як було зазначено в підпункті 3 пункту 3, враховуючи відсутність офіційних статистичних даних щодо кількості пацієнтів з нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT <10 міс.) в Україні, розрахована заявником потреба в лікарському засобі даролутамід є орієнтовною, що, відповідно, впливає на розмір додаткових витрат на даролутамід.

Таким чином, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування даролутаміду у комбінації з АДТ призводить до додаткових витрат порівняно із АДТ в діапазоні від [] грн до [] грн при повному переході пацієнтів на даролутамід у комбінації з АДТ з першого року та у діапазоні від [] грн до [] грн за умови поступового переходу впродовж 5 років на даролутамід у комбінації з АДТ.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

Для визначеної у досьє цільової популяції АДТ, зокрема лікарські засоби гозерелін, лейпрорелін та трипторелін, в якості компаратора наразі є прийнятним для проведення аналізу

порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності в умовах реальної клінічної практики в Україні. Додатково заявником на запит уповноваженого органу було надано порівняння з ензалутамідом, що є доцільним, оскільки даний лікарський засіб пройшов державну ОМТ та наразі проводяться переговори щодо укладання договору керованого доступу для лікарського засобу ензалутамід за показанням лікування нмКРРПЗ у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування.

Інформація щодо наявності клінічних переваг даролутаміду у порівнянні з АДТ для лікування нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT < 10 міс.) надана коректно та представлена у досє за даними дослідження ARAMIS (публікації *Fizazi et al., 2019* та *Fizazi et al., 2020*). Уповноважений орган погоджується із заявником, що за результатами первинного аналізу (*Fizazi et al., 2019*) даролутамід порівняно з плацебо продемонстрував клінічну перевагу із статистично значущою різницею щодо MFS: HR=0,41; 95%CI 0,34–0,50; p<0,001 та щодо OS: HR=0,71; 95%CI 0,50-0,99; p=0,045. На момент фінального зрізу даних, що представлено в публікації *Fizazi et al., 2020* виявлено, що результати щодо OS були послідовними із проміжним аналізом та свідчили про клінічну та статистично значущу перевагу даролутаміду: HR=0,69; 95%CI 0,53-0,88; p=0,003. Щодо порівняльної безпеки, то за даними як первинного, так і фінального аналізів профіль безпеки даролутаміду був прийнятним з деякими серйозними побічними явищами, подібними до АДТ, та мінімальними відмінностями в загальних побічних явищах.

Уповноважений орган погоджується, що наведені заявником обмеження можуть певною мірою впливати на екстраполяцію результатів дослідження на реальну клінічну практику в Україні. Зокрема, це стосується відмінностей у характеристиках пацієнтів, частоті моніторингу та підходах до подальшого лікування після прогресування захворювання.

Результати порівняльної клінічної ефективності даролутаміду з ензалутамідом представлено заявником за даними самостійно проведеного непрямого порівняння із застосуванням трьох підходів непрямого порівняння (метод Бухера, мережевий метааналіз із фіксованими ефектами та MAIC). Непряме порівняння з використанням методу Бухера було обрано заявником для базового сценарію моделі. Отримані результати свідчать про вищий ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду та відсутність суттєвих відмінностей між лікарськими засобами щодо загальної виживаності, незалежно від того, який метод непрямого порівняння був використаний. Результати додатково проаналізованого уповноваженим органом систематичного огляду з метааналізом (*Chen et al., 2023*) є подібними з результатами проведеного заявником непрямого порівняння. В той же час, зважаючи на результати ретроспективного дослідження DEAR-EXT (*Shore et al., 2026*), що демонструють нижчий ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду порівняно із ензалутамідом, результати в реальній клінічній практиці можуть дещо відрізнятися від даних отриманих при непрямому порівнянні.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування даролутаміду у комбінації з АДТ є більш витратним та більш ефективним порівняно із застосуванням АДТ, що є коректним. Значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для заявленого лікарського засобу порівняно із компаратором становить [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого на якість, що відповідає неефективним витратам. За результатами проведеної оцінки було встановлено, що відсутні фактори, які можуть мати критичний вплив на результати аналізу ефективності витрат. Порівняно із ензалутамідом у комбінації з АДТ даролутамід у комбінації з АДТ є домінуючою технологією відповідно до розрахунків заявника, проте за умови використання реальної закупівельної ціни на ензалутамід, яка є на 41% нижчою за граничну оптово-відпускну ціну з Національного каталогу цін витрати на даролутамід у комбінації з АДТ стають неефективними (ICER становить [REDACTED] грн/QALY).

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, проте кількість пацієнтів, яка потребуватиме застосування заявленого лікарського засобу є орієнтовною через відсутність офіційних статистичних даних щодо кількості пацієнтів з нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT < 10 міс.) в Україні.

Аналіз впливу на бюджет даролутаміду у комбінації з АДТ порівняно з АДТ показав, що повний перехід з першого року аналізу на застосування заявленого лікарського засобу призводить до додаткових витрат у розмірі від ██████████ грн до ██████████ грн залежно від року прогнозування, а щорічний вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим відповідно до шкали оцінки впливу на бюджет в Україні і перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності в Україні у ██████████ рази залежно від року прогнозування. При поступовому переході протягом 5 років на застосування заявленого лікарського засобу додаткові витрати можуть коливатись від ██████████ грн до ██████████ грн, а вплив на бюджет відповідно до шкали буде середнім у перший рік та великим у всі наступні роки прогнозування та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні у ██████████ разів залежно від року аналізу. Аналіз впливу на бюджет для даролутаміду у комбінації з АДТ порівняно із ензалутамідом у комбінації з АДТ заявником не проводився.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до пп.1, 2 та 3 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу даролутамід щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків лікарських засобів (номенклатур, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та (або) з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, в тому числі із застосуванням процедур договорів керованого доступу за показанням для лікування неметастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT < 10 міс.) у комбінації з андрогендеприваційною терапією.

За результатом міжнародного, багатоцентрового, рандомізованого, подвійно сліпого дослідження III фази ARAMIS (публікації *Fizazi et al., 2019* та *Fizazi et al., 2020*), метою якого було оцінити ефективність даролутаміду щодо сповільнення метастазування та смерті у чоловіків з неметастатичними кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, встановлено, що даролутамід з АДТ порівняно із застосуванням лише АДТ продемонстрував клінічні переваги із статистично значущою різницею щодо виживаності без метастазування. При медіані спостереження 17,9 місяці, медіана виживаності без метастазування становила 40,4 місяця при застосуванні даролутаміду з АДТ проти 18,4 місяця при застосуванні лише АДТ. При застосуванні даролутаміду спостерігалось зниження ризику метастазування або смерті на 59 %: HR=0,41; 95%CI 0,34–0,50; p<0,001. Медіана часу спостереження для фінального аналізу

загальної виживаності (публікація *Fizazi et al., 2020*) становила 29,0 місяців. Ризик смерті був нижчим на 31% при застосуванні даролутаміду з АДТ, ніж при застосуванні лише АДТ: HR=0,69; 95% CI 0,53-0,88; p=0,003.

За результатом аналізу безпеки встановлено, що більшість побічних явищ були легкого або помірного ступеня тяжкості, а єдиним побічним явищем, що спостерігалось більш ніж у 10% пацієнтів у групі даролутаміду, була втома.

Для представлення порівняльної клінічної ефективності даролутаміду з ензалутамідом заявником було проведено 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 фармакоекономічному 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 метааналізів загалом узгоджуються між собою та підтверджують результати проведеного заявником непрямого порівняння. Водночас проведено непряме порівняння має певні методологічні обмеження для формування впевнених висновків щодо клінічних переваг одного лікарського засобу над іншим. Крім того, дані ретроспективного когортного дослідження DEAREXT, проведеного в США, демонструють нижчий ризик метастазування або смерті при застосуванні даролутаміду порівняно із ензалутамідом в реальній клінічній практиці.

Відповідно до аналізу ефективності витрат даролутамід у комбінації з АДТ забезпечує додаткові 1,71 LYG та 1,42 QALY порівняно з АДТ. Сукупні витрати на застосування даролутаміду в комбінації з АДТ (██████████ грн) є у ██████████ разів більшими за сукупні витрати на АДТ (██████████ грн). Значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні даролутаміду в комбінації з АДТ для лікування дорослих пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів становить ██████████ грн на рік доданого життя, та ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість, порівняно із АДТ. Такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Порівняно із ензалутамідом у комбінації з АДТ витрати на даролутамід у комбінації з АДТ також є неефективними за умови використання реальної закупівельної ціни на ензалутамід (ICER становить ██████████ грн/QALY).

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування даролутаміду у комбінації з АДТ порівняно із застосуванням АДТ призводить до додаткових витрат порівняно із АДТ в діапазоні від ██████████ грн до ██████████ грн при повному переході пацієнтів з першого року на даролутамід у комбінації з АДТ та у діапазоні від ██████████ грн до ██████████ грн за умови поступового переходу впродовж 5 років на даролутамід у комбінації з АДТ. Вплив на бюджет при повному переході з першого року на застосування даролутаміду у комбінації з АДТ є великим та перевищує рекомендований поріг фінансової доступності в Україні у ██████████ рази, тоді як за умови поступового переходу вплив на бюджет є середнім у перший рік та великим у всі наступні роки із можливим перевищенням рекомендованого порогу фінансової доступності в Україні у ██████████ разів залежно від року аналізу. Аналіз впливу на бюджет для даролутаміду у комбінації з АДТ порівняно із ензалутамідом у комбінації з АДТ заявником не проводився з огляду на те, що наразі переговори щодо укладання договору керованого доступу щодо ензалутаміду все ще тривають, тобто ензалутамід не є частиною поточної практики лікування дорослих пацієнтів із нмКРРПЗ з високим ризиком розвитку метастазів, з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я), а також з огляду на невизначеність ціни ензалутаміду.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків лікарських засобів (номенклатур, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я та (або) з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, в тому числі із застосуванням процедур договорів керованого доступу встановлено:

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності)

За результатами дослідження ARAMIS (публікації Fizazi et al., 2019 та Fizazi et al., 2020), в якому оцінювали ефективність даролутаміду у комбінації з АДТ щодо сповільнення метастазування та смерті у чоловіків з неметастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, встановлено, що застосування даролутаміду з АДТ зменшує ризик метастазування на 59 % порівняно із застосуванням лише АДТ ($p<0,001$). За результатом фінального аналізу загальної виживаності даролутамід з АДТ продемонстрував зниження ризику смерті на 31% порівняно із застосуванням лише АДТ ($p=0,003$).

За результатами проведеного заявником непрямого порівняння даролутаміду з ензалутамідом, а також систематичних оглядів та мережних 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 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.

Безпека застосування лікарського засобу

За результатами аналізу безпеки встановлено, що застосування даролутаміду з АДТ характеризувалося дещо вищою частотою побічних явищ та побічних явищ 3–4 ступеня тяжкості порівняно із застосуванням лише АДТ, проте загальний профіль безпеки залишався сприятливим та узгодженим як за результатами первинного, так і фінального аналізів.

Результати ефективності витрат на лікарський засіб відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на даролутамід у комбінації з АДТ є неефективними (ICER становить ████████ грн/QALY). Порівняно із ензалутамідом у комбінації з АДТ витрати на даролутамід у комбінації з АДТ також є неефективними за умови використання реальної закупівельної ціни на ензалутамід (ICER становить ████████ грн/QALY).

Результати аналізу впливу на показники бюджету, витрати на заявлений лікарський засіб та порівняння із рекомендованою шкалою оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб

Додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнтів з першого року з АДТ на терапію даролутамідом у комбінації з АДТ може коливатися від ████████ грн до ████████ грн залежно від року прогнозування, а вплив на бюджет є великим відповідно до шкали. За умови поступового переходу пацієнтів на застосування даролутаміду у комбінації з АДТ протягом 5 років додаткові витрати можуть становити від ████████ грн до ████████ грн, а вплив на бюджет відповідно до шкали буде середнім у перший рік та великим у всі наступні роки прогнозування. Аналіз впливу на бюджет для даролутаміду у комбінації з АДТ порівняно із ензалутамідом у комбінації з АДТ заявником не проводився.

Якість доказових даних

Встановлено високу методологічну якість дослідження ARAMIS (публікації Fizazi et al., 2019 та Fizazi et al., 2020).

Організаційні критерії

З організаційної точки зору впровадження даролутаміду не потребує суттєвих змін у маршруті пацієнта, структурі надання медичної допомоги або додаткових заходів з організації медичної допомоги. Препарат застосовується на додаток до стандартної андрогендеприваційної терапії в амбулаторних умовах.

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеності, захворюваності та смертності в Україні

За розрахунками заявника кількість пацієнтів, які потребуватимуть даролутамід становить 373-404 пацієнти з 2026 по 2031 роки. Водночас, враховуючи відсутність офіційних статистичних даних щодо кількості пацієнтів із неметастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози з високим ризиком розвитку метастазів (PSA-DT < 10 міс.), розрахована заявником потреба є орієнтовною.

Таким чином, враховуючи наявність клінічної переваги даролутаміду при застосуванні у комбінації з андрогендеприваційною терапією у порівнянні із застосуванням андрогендеприваційної терапії щодо подовження 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.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.