



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 за скороченою
процедурою (жирові емульсії)

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженим постановою КМУ України від 23.12.2020 р. №1300 та складається з аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою 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 - 18.03.2021 року

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Державна оцінка медичних технологій (ОМТ) за скороченою процедурою відповідно до листа МОЗ України від 19.02.2021 № 25-01/5398/2-21 проведена для розчину жирових емульсій/fat emulsions для парентерального харчування новонароджених з низькою масою тіла для пакету гарантованих медичних послуг - медична допомога новонародженим в складних неонатальних випадках.

Станом на 22.02.2021 в Державному реєстрі лікарських засобів України¹ наявні 3 торговельні назви МНН - жирові емульсії/fat emulsions:

1. СМОФЛПЦД 20 % заявник - Фрезеніус Кабі Дойчланд ГмбХ, Німеччина, виробник - Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія;
2. ІНТРАЛПЦД 20 % заявник - Фрезеніус Кабі Дойчланд ГмбХ, Німеччина, виробник - Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ (повний цикл виробництва; візуальний контроль та вторинне пакування), Австрія;
3. ЛПОФУНДИН МСТ/ЛСТ 20 % заявник - Б. Браун Мельзунген АГ, Німеччина, виробник - Б. Браун Мельзунген АГ (виробництво, первинна та вторинна упаковка, випуск серії; контроль серії), Німеччина.

2) торговельна назва лікарського засобу:

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&title=Fat%20emulsions>

1. СМОФЛПІД 20 %;
2. ІНТРАЛПІД 20 % ;
3. ЛПОФУНДИН МСТ/ЛСТ 20 %.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

жирові емульсії/fat emulsions.

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

1. СМОФЛПІД 20 % діюча речовина: 1000 мл розчину містять 60 г олії соєвої рафінованої, 60 г тригліцеридів середнього ланцюга, 50 г олії оливкової рафінованої, 30 г риб'ячого жиру очищеного;

Допоміжні речовини: фосфоліпіди яєчного жовтка, гліцерин, DL- α -токоферол, натрію олеат, натрію гідроксид (для корекції рН), вода для ін'єкцій.

2. ІНТРАЛПІД 20 % діюча речовина: олія соєва очищена, 1000 мл емульсії містять олії соєвої очищеної 200 г;

Допоміжні речовини: фосфоліпіди яєчні очищені, гліцерин, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій, теоретична осмолярність 350 мОсм/кг H₂O.

3. ЛПОФУНДИН МСТ/ЛСТ 20 % діюча речовина: олія соєва рафінована, тригліцериди середнього ланцюга (МСТ); 1 мл емульсії містить олії соєвої рафінованої 0,1 г, тригліцеридів середнього ланцюга (МСТ) 0,1 г, вміст незамінних жирних кислот: лінолева кислота – 48–58 мг/мл, α -ліноленова кислота – 5,0–11,0 мг/мл;

Допоміжні речовини: гліцерин, лецитин яєчний, альфа-токоферол, натрію олеат, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

1. СМОФЛПІД 20 % - емульсія для інфузій;
2. ІНТРАЛПІД 20 % - емульсія для інфузій;
3. ЛПОФУНДИН МСТ/ЛСТ 20 % - емульсія для інфузій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

1. СМОФЛПІД 20 % - внутрішньовенні інфузії в центральну або периферичну вени;
2. ІНТРАЛПІД 20 % - вводити через Y-подібний конектор або одночасно в ту ж центральну або периферичну вену, в яку вводиться розчин вуглеводів та/або амінокислот;
3. ЛПОФУНДИН МСТ/ЛСТ 20 % - внутрішньовенне введення. Жирові емульсії підходять для введення у периферичні вени, а також для окремого введення через периферичні вени як частини загального режиму парентерального харчування.

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

В Державний реєстр лікарських засобів України станом на 22.02.2021 включено 3 торговельні назви за МНН fat emulsions:

1. СМОФЛПІД 20 % наказ МОЗ №2069 від 09.09.2020, реєстраційне посвідчення: UA/13846/01/01, термін дії з 05.07.2019 по 05.07.2024;

2. ІНТРАЛПІД 20 % наказ МОЗ №2119 від 17.09.2020, реєстраційне посвідчення: UA/4307/01/01), термін дії з 07.07.2016 по 07.07.2021;

3. ЛПОФУНДИН МСТ/ЛСТ 20 % наказ МОЗ №2669 від 18.11.2020, реєстраційне посвідчення: UA/3853/01/02), термін дії необмежений з 15.06.2020.

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

Жирові емульсії. Код АТХ V05B A02.

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

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. Показання до медичного застосування із звернення МОЗ: для парентерального харчування новонароджених з низькою масою тіла для пакету

гарантованих медичних послуг - медична допомога новонародженим в складних неонатальних випадках.

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

1. СМОФЛІПІД 20 % - джерело енергії, незамінних жирних кислот і омега-3-жирних кислот для пацієнтів із частковою схемою парентерального харчування, коли пероральне або ентérale харчування неможливе, недостатнє або протипоказане;

2. ІНТРАЛІПІД 20 % - парентеральне харчування (як джерело енергії і незамінних жирних кислот). Поповнення дефіциту незамінних жирних кислот у хворих, не здатних до самостійного поповнення нормального балансу есенціальних жирних кислот шляхом перорального споживання;

3. ЛІПОФУНДІН МСТ/ЛСТ 20 % - забезпечення калоріями, включаючи жировий компонент, що швидко утилізується (МСТ). Забезпечення незамінними жирними кислотами як частина загального режиму парентерального харчування.

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:

До Пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 "Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки" віднесено медичні послуги при пологах та в неонатальному періоді. Показання до медичного застосування лікарського засобу, що оцінюється - для парентерального харчування новонароджених з низькою масою тіла для пакету гарантованих медичних послуг - медична допомога новонародженим в складних неонатальних випадках.

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)

Новонароджена дитина з малою масою тіла при народженні - це дитина з масою тіла при народженні менш ніж 2500 г (ВООЗ)²:

- мала маса тіла при народженні: < 2500 грамів;
- дуже мала маса тіла при народженні: < 1500 грамів.

Згідно даних центру медичної статистики МОЗ України³ за 2019 рік в Україні народилося новонароджених з вагою тіла менше 500 г - 42, 500-999 г - 825, 1000-1499 г - 1580, 1500-1999 г - 3539, 2000-2499 г - 11069. Із загальної кількості народжених недоношених - 15410 немовлят. За даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті за 2019 рік (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)⁴ показник DALY в Україні за передчасним народженням дорівнює 29700.

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

Для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки був проведений пошук третинних на вторинних джерел доказових даних (галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України, міжнародні клінічні настанови, систематичні огляди, огляди доказів) у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, на сайтах профільних міжнародних організацій. Роки публікацій з 2016 по 2020.

² <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0584282-06#Text>

³ <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>

⁴ <http://www.healthdata.org>

1. Галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України за даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги⁵ - відсутній.

2. Базовий перелік основних лікарських засобів ВООЗ для дітей 7 версія, 2019⁶ - відсутній.

3. «Рекомендації ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN по парентеральному харчуванню дітей: жири» (ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids, Alexandre Lapillonne at all., 2018, Clinical nutrition, volume 37, ISSUE 6, P2324 - 2336, december 01, 2018)⁷

1) У дітей внутрішньовенні жирові емульсії повинні бути невід'ємною частиною парентерального харчування (ПХ) або окремо, або як доповнення до ентерального харчування (рівень доказовості 1-, сила рекомендацій - А, сильна рекомендація);

2) У недоношених дітей жирові емульсії можна призначати одразу після народження та не пізніше ніж на другий день, а для тих у кого ентеральне харчування було припинено, можна починати разом ПХ (рівень доказовості 1-, сила рекомендацій - А, сильна рекомендація);

3) У недоношених та доношених новонароджених парентеральне споживання жирів не повинно перевищувати 4 г/кг/добу ПХ (рівень доказовості, експертна думка, умовна рекомендація);

4) Для попередження дефіциту незамінних жирних кислот (EFA) у недоношених новонароджених, можна призначати дозу жирової емульсії, яка забезпечує мінімальну потребу в лінолевій кислоті - 0,25 г/кг/добу (будь яка зареєстрована жирова емульсія) (рівень доказовості 2-, сила рекомендацій - 0, сильна рекомендація);

5) У недоношених, доношених новонароджених та дітей старшого віку, які отримують короткочасно парентерально жирові суміші з чистою соєвою олією (СО), забезпечується менш збалансоване харчування, ніж при використанні комбінованих жирових сумішей. Якщо ПХ триває декілька днів, також не варто використовувати суміші з чистою СО, комбіновані суміші з риб'ячим жиром або без нього повинні бути лікуванням першого вибору (рівень доказовості 1+, сила рекомендацій - А, умовна рекомендація);

6) Для немовлят та дітей 20% жирові суміші повинні бути лікуванням першого вибору (рівень доказовості 3-4, сила рекомендацій - В, сильна рекомендація);

7) У новонароджених, в тому числі недоношених, стандартне застосування жирової емульсії повинно тривати більше 24 годин (рівень доказовості 2++, сила рекомендацій - В, умовна рекомендація);

8) При використанні циклічного способу введення ПХ, жирові емульсії потрібно вводити той же час, що і інші компоненти ПХ;

9) Додавання карнітину можна розглянути для дітей, які будуть отримувати ПХ більше 4-х тижнів або недоношеним дітям в індивідуальному порядку (рівень доказовості 3-4, експертна думка, умовна рекомендація);

10) У дітей у критичному стані жирова емульсія повинна бути невід'ємною частиною ПХ. Комбіновані жирові емульсії з риб'ячим жиром або без нього можуть бути використані в якості лікування першого вибору (рівень доказовості 4, експертна думка, умовна рекомендація);

11) У дітей з сепсисом рекомендовано більш частий моніторинг концентрації тригліцеридів в плазмі крові та коригування дози у випадку гіперліпідемії. Доза жирових емульсій може бути зменшена, але введення жирів може бути продовжено, хоча б у об'ємах для підтримки мінімального рівня споживання EFA (рівень доказовості 4, експертна думка, умовна рекомендація);

⁵ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

⁶ <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU201907>

⁷ [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)31165-8/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)31165-8/fulltext)

12) Описи клінічних випадків передбачають використання жирової емульсії як можливого антидоту для лікування токсичності ЛЗ у дітей, однак вони не базуються на добре розроблених дослідженнях (рівень доказовості 3-4, експертна думка, умовна рекомендація);

13) У пацієнтів з тяжкою нез'ясованою тромбоцитопенією слід контролювати концентрацію тригліцеридів в сироватці крові та можна розглядати можливість зниження дози парентерально введених жирів (рівень доказовості 3-4, експертна думка, умовна рекомендація);

14) В рамках боротьби з кишковою недостатністю, пов'язаною з захворюваннями печінки (IFALD) у дітей, слід розглянути питання про припинення застосування жирової емульсії тільки з СО, зменшення дозувань інших жирових емульсій та/або використання комбінованої жирової емульсії з риб'ячим жиром разом з лікуванням та контролем інших факторів ризику (рівень доказовості 2+, сила рекомендацій - В, сильна рекомендація);

15) Використання жирових емульсій, які складаються тільки з риб'ячого жиру не рекомендується для використання у дітей, але може використовуватися для короткострокової терапії спасіння у пацієнтів з прогресуючою IFALD (рівень доказовості 3-4, експертна думка, умовна рекомендація);

16) У пацієнтів, які отримують жирові емульсії, слід регулярно перевіряти маркери стану печінки, а також концентрацію тригліцеридів в сироватці та плазмі (рівень доказовості 2-, сила рекомендацій - В, сильна рекомендація);

17) Зниження дози жирової емульсії може бути розглянуто, якщо концентрації тригліцеридів в сироватці або плазмі перевищують 3 ммоль/л (265мг/дл) у немовлят або 4,5 ммоль/л (400 мг/дл) у дітей старшого віку (рівень доказовості 4, експертна думка, умовна рекомендація).

4. «Парентеральне харчування в неонатології – методичні рекомендації для клінічної практики» Національного органу з питань охорони здоров'я Франції (Nutrition parentérale en néonatalogie. Méthode Recommandations pour la pratique clinique, French National Authority for Health, HAS 2018)⁸.

- у недоношених немовлят слід вводити жири парентерально з народження (рекомендація GRADE В, яка базується на основі наукового припущення, представленого дослідженнями середнього рівня доказовості (рівень доказовості 2), такими як: РКД з низькою потужністю, добре проведеними нерандомізованими контрольованими дослідженнями, когортними дослідженнями);

- у новонароджених рекомендовано починати ПХ, коли потреби в поживних речовинах неможливо покрити за рахунок ентерального харчування (експертна оцінка);

5. «Парентеральне харчування новонароджених» (Neonatal parenteral nutrition. National Institute for Health and Care Excellence, NICE guideline (NG154), 26.02.2020⁹).

Рекомендована схема введення жирової суміші недоношеним та доношеним новонародженим:

- якщо ПХ розпочалося в перші 4 дні після народження:
 - початковий діапазон від 1 до 2 г/кг/добу;
 - поступово збільшувати, наприклад, з щоденним кроком від 0,5 до 1 г/кг/ добу до рекомендованої дози від 3 до 4 г/кг/ добу.
- якщо ПХ почалося після 4 дня від народження:
 - доза від 3 до 4 г/кг/ добу.

Систематичний огляд, підготовлений експертами Cochrane «Жирові емульсії для парентерального харчування для недоношених новонароджених» (Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants, Vishal Kapoor, Manoj N Malviya, 2019), був включений в огляд доказів від Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги

⁸ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/argu_np_neonat_2018-06-28_11-18-23_280.pdf

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng154/resources/neonatal-parenteral-nutrition-pdf-66141840283333>

(National Institute for Health and Care Excellence, NICE) - «**Парентеральне харчування новонароджених, жирові емульсії**» (*Neonatal parenteral nutrition [D4] Lipid emulsions¹⁰, NICE guideline NG154, evidence reviews, 02.2020*), який в свою чергу включений до **клінічної настанови «Парентеральне харчування новонароджених» Neonatal parenteral nutrition (NG154), 2020, NICE guideline**. До огляду доказів (Neonatal parenteral nutrition [D4] Lipid emulsions) включено 2 систематичних огляди Кароор 2018a та Кароор 2018b підготовлені разом з Cochrane Neonatal. В огляді Кароор 2018a (систематичний огляд 29 досліджень) порівнювали безпеку та ефективність різних жирових емульсій у недоношених новонароджених, в огляді Кароор 2018b (систематичний огляд 9 досліджень) порівнювали безпеку та ефективність різних жирових емульсій у доношених (народжених в строк 37 тижнів та пізніше) та пізніх недоношених (народжених між 34 до 36+6 тижнями вагітності). Враховуючи, що показання до застосування, яке розглядається в рамках даного аналізу, парентеральне харчування новонароджених з низькою масою тіла, далі представлені результати лише систематичного огляду Кароор 2018a («Жирові емульсії для парентерального харчування недоношених новонароджених» Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants, Vishal Karoor at all., 2019).

Популяція: недоношені, народжені в строк раніше 28 днів до запланованого строку.

Лікування: будь-які концентрації: Жирові емульсії на основі сої (інтраліпід) – **S-LE**; жирові емульсії комбіновані: (соєа, оливкова олія, риб'ячий жир, тригліцериди середнього ланцюга (смофліпід)) - **MOFS-LE**, (соєа, риб'ячий жир, тригліцериди середнього ланцюга) - **MFS-LE**, (соєа, оливкова олія, риб'ячий жир) - **OFS-LE**, (оливкова олія+соєва олія (clinoleic)) - **OS-LE**, (соєа, тригліцериди середнього ланцюга) - **MS-LE**; риб'ячий жир (омегавен) - **F-LE**.

Компаратор: порівняння однієї жирової емульсії з іншою жировою емульсією.

Кінцеві точки: критичні: розвиток дитини/антропометричні показники (збільшення ваги, зріст, окружність голови дитини); побічні ефекти (порушення функції печінки, холестаза, кон'югована гіпербілірубінемія, жирова дистрофія печінки).

Важливі: смертність; побічні ефекти (інфекція, включаючи сепсис, гіперглікемія, гіпертригліцеридемія, гіперліпідемія).

Результати ефективності:

I. Жирова емульсія з риб'ячим жиром (MOFS-LE) у порівнянні з жировою емульсією без риб'ячого жиру (S-LE).

Збільшення ваги (швидкість набору ваги): дані з 5 РКД (n=347) не показали клінічно значимої різниці у швидкості збільшення ваги у дітей групи MOFS-LE у порівнянні з групою S-LE, MD 0,71 г/кг/добу (95% CI від -0,17 до 1,60).

Хвороби печінки пов'язані з ПХ (PNALD)/холестаза:

- *Прямий білірубін ≥ 2 мг/дл (еквівалентно 34,2 ммоль/л):* дані з 4 РКД (n=328) показали клінічно важливу різницю у рівні прямого білірубіну ≥ 2 мг/дл у дітей, які отримували MOFS-LE (у меншій кількості дітей розвинулися PNALD/холестаза), у порівнянні з дітьми, які отримували S-LE, RR 0,61 (95% CI від 0,24 до 1,56).

- *Будь-яке визначення (стосується будь-якого прояву - хвороби печінки пов'язаної з ПХ):* дані з 11 РКД (n=1154) показали клінічно важливу різницю в частоті виникнення PNALD/холестаза (з використанням будь-якого визначення) у дітей, які отримували MOFS-LE (у меншій кількості дітей розвинулися PNALD/холестаза), у порівнянні з дітьми, які отримували S-LE, RR 0,63 (95% CI від 0,43 до 0,91).

Смертність до виписки: дані з 9 РКД (n=855) не показали клінічно значимої різниці у рівні смертності до виписки немовлят, які отримували MOFS-LE, у порівнянні з дітьми, які отримували S-LE, RR 1,24 (95% CI від 0,81 до 1,90).

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng154/evidence/d4-lipid-emulsions-pdf-7083230948>

Сепсис: дані з 7 РКД (n=774) не показали клінічно значимої різниці в кількості висіяних культур у немовлят, які отримували MOFS-LE, у порівнянні з дітьми, які отримували S-LE, RR 1,16 (95% CI від 0,91 до 1,48).

II. Жирова емульсія з риб'ячим жиром (MOFS-LE) у порівнянні з іншою жирОВОЮ емульсією з риб'ячим жиром (MFS-LE).

Збільшення ваги (швидкість набору ваги): дані з 1 РКД (n=55) показали відсутність клінічно значимої різниці в швидкості набору ваги у немовлят, які отримували MOFS-LE, у порівнянні з немовлятами групи MFS-LE, MD 4 г/кг/добу (95% CI від -2,03 до 10,03).

Хвороби печінки пов'язані з ПХ (PNALD)/холестаз: дані з 1 РКД (n=55) не показали клінічно значимої різниці у рівні прямого білірубіну ≥ 2 мг/дл у дітей, які отримували MOFS-LE у порівнянні з дітьми, які отримували MFS-LE, RR 0,96 (95% CI від 0,06 до 14,65).

Смертність до виписки: дані з 1 РКД (n=60) не показали клінічно значимої різниці у рівні смертності до виписки немовлят, які отримували MOFS-LE, у порівнянні з дітьми, які отримували MFS-LE, RR 1,00 (95% CI від 0,15 до 6,64).

Сепсис: дані з 1 РКД (n=55) показали клінічно важливу різницю в частоті виникнення сепсису у немовлят, які отримували MOFS-LE (у більшій кількості дітей розвинувся сепсис), у порівнянні з немовлятами, які отримували MFS-LE, RR 1,69 (95% CI від 0,56 до 5,11).

III. Альтернативна жирова емульсія (MS-LE, OS-LE) у порівнянні з соєвою жирОВОЮ емульсією (S-LE).

Збільшення ваги (швидкість набору ваги):

- дані з 1 РКД (n=60) не показали клінічно значимої різниці в швидкості набору ваги у немовлят, які отримували MS-LE, у порівнянні з немовлятами, які отримували S-LE, MD -2,67 г/кг/добу (95% CI від -8,20 до 2,86).

- дані з 2 РКД (n=123) не показали клінічно значимої різниці в швидкості набору ваги у немовлят, які отримували OS-LE, у порівнянні з немовлятами, які отримували S-LE, MD -0,42 г/кг/добу (95% CI від -5,15 до 4,30).

Смертність до виписки: дані з 3 РКД (n=224) не показали клінічно значимої різниці у рівні смертності до виписки немовлят, які отримували OS-LE, у порівнянні з немовлятами, які отримували S-LE, RR 1,00 (95% CI від 0,21 до 4,82).

Сепсис: дані з 2 РКД (n=164) не показали клінічно значимої різниці в кількості висіяних культур у немовлят, які отримували OS-LE, у порівнянні з немовлятами, які отримували S-LE, RR 1,22 (95% CI від 0,54 до 2,78).

IV. Жирова емульсія з риб'ячим жиром у порівнянні з жирОВОЮ емульсією без риб'ячого жиру (S-LE) для недоношених немовлят, які перенесли хірургічне втручання.

Хвороби печінки пов'язані з ПХ (PNALD)/холестаз:

• дані з 1 РКД (n=19) не показали клінічно значимую різницю в рівні прямого білірубіну ≥ 2 мг/дл у дітей, які отримували чистий риб'ячий жир, у порівнянні з немовлятами, які отримували S-LE, RR 1,11 (95% CI від 0,08 до 15,28);

Сепсис: дані з 1 РКД (n=19) не показали клінічно значимої різниці в кількості висіяних культур при розвитку сепсису у немовлят, які отримували жирОВУ емульсію з риб'ячим жиром, у порівнянні з немовлятами, які отримували S-LE, RR 1,11 (95% CI від 0,39 до 3,19).

V. Жирова емульсія з риб'ячим жиром у порівнянні з жирОВОЮ емульсією без риб'ячого жиру (S-LE) для недоношених немовлят з холестазом.

Збільшення ваги: дані з 1 РКД (n=16) показали клінічно значимую різницю у швидкості збільшення ваги у дітей, які отримували чистий риб'ячий жир (більше додавання ваги) у порівнянні з немовлятами, які отримували S-LE, середня різниця (MD - Mean difference) 45 г/тиждень (95% CI від 15 до 75).

Ріст голови дитини: дані з 1 РКД (n=16) показали клінічно значимую різницю у швидкості збільшення росту голови у дітей, які отримували чистий риб'ячий жир (більш швидкий ріст

голови дитини), у порівнянні з немовлятами, які отримували S-LE, MD 0,16 см/тиждень (95% CI від -0,01 до 0,33).

Хвороби печінки пов'язані з ПХ (PNALD)/холестаза:

- дані з 2 РКД (n=40) показали клінічно значиму різницю в частоті виникнення PNALD/холестазу (з використанням будь-якого визначення) у дітей, які отримували жирову емульсію з риб'ячим жиром (у меншій кількості дітей розвинулися PNALD/холестаза), у порівнянні з немовлятами, які отримували жирову емульсію без риб'ячого жиру, RR 0,54 (95% CI від 0,32 до 0,91).

- дані з 1 РКД (n=16) показали клінічно значиму різницю в швидкості покращення при PNALD/холестазі (прямий білірубін < 2мг/дл) у дітей, які отримали чистий риб'ячий жир (у більшій кількості дітей було покращення при PNALD/холестазі), у порівнянні з немовлятами, які отримували інтраліпід, RR 5,60 (95% CI від 0,34 до 93,35).

Смертність до виписки: дані з 2 РКД (n=40) показали клінічно значиму різницю в рівні смертності до виписки немовлят, які отримували жирову емульсію з риб'ячим жиром (смертність була нижче), у порівнянні з немовлятами, які отримували жирову емульсію без риб'ячого жиру, RR 0,24 (95% CI від 0,03 до 1,87).

Сепсис: дані з 2 РКД (n=40) не показали клінічно значимої різниці в частоті розвитку сепсису у немовлят, які отримували жирову емульсію з риб'ячим жиром, у порівнянні з немовлятами, які отримували жирову емульсію без риб'ячого жиру, RR 1,21 (95% CI від 0,50 до 2,92).

Якість включених РКД в кокранівські систематичні огляди було оцінено за допомогою інструменту ROBIS. Також було проведено аналіз результатів за шкалою GRADE. Всі докази були низької або дуже низької якості, оцінки були знижені через маленькі розміри вибірки, малу кількість подій та невизначеність у відношенні результатів, що потенційно могло спричинити виникнення систематичних помилок у включених дослідженнях.

Висновки авторів: Комітет після розгляду доказів надає рекомендацію, що користь від парентерального введення жирів недоношеним немовлятам перевищує ризики. Рекомендовано робити повільне підвищення початкової низької дози до рекомендованої, це знижує ризик розвитку ретинопатії у недоношених новонароджених. Для недоношених немовлят з захворюваннями печінки рекомендовано переходити з чисто соєвої жирової емульсії на комбіновану, яка включає риб'ячий жир.

3) Дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Відповідно до п.7 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23 грудня 2020 р. № 1300 (далі - Порядок), державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

Відповідно до п.7 Порядку державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою передбачає лише проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

За даними, наведеними в інструкції для медичного застосування, рекомендована добова доза 3 г/кг/добу жирів, що еквівалентно 15 мл емульсії на /кг/добу, що співпадає з міжнародними рекомендаціями. Також в інструкції зазначено, що «Термін зберігання після першого відкриття флакона не більше 24 годин при температурі 2 – 8 °С». Для розрахунку необхідної кількості емульсії включали наступні групи недоношених розподілених за масою тіла: 500-999 г, 1000-1499 г, 1500-1999 г, 2000-2499 г.

Враховуючи, що навіть при вазі новонародженого 2499 г, необхідна кількість жирів складає 7,5 г/добу, що еквівалентно 37,5 мл емульсії/добу, а ємність флакону 100 мл, в

Жирові емульсії для парентерального харчування новонароджених з низькою масою тіла, 18.03.2021

розрахунку при будь-якій вазі недоношених враховувалося використання 1 флакона (100 мл) на добу. В модельних розрахунках була використана тривалість курсу лікування 14 днів.

Таблиця 1. Вхідні дані, що були використані в розрахунках

МНН	Форма випуску та дозування	Ціни для проведення аналізу впливу на бюджет
Заявлений лікарський засіб		
Жирові емульсії	Емульсія для інфузій, по 100 мл у флаконах № 10	2133,86 грн (задекларована зміна оптово-відпускної ціни, що затверджена наказом від 20.11.2020 № 2699)
	Емульсія для інфузій, по 100 мл у флаконах № 1	213,39 грн (задекларована зміна оптово-відпускної ціни, що затверджена наказом МОЗ від 20.11.2020 № 2699)
Компаратор (лікарський засіб порівняння) Під час проведення пошуку даних щодо клінічної ефективності та безпеки жирових емульсій не було встановлено даних щодо медичної технології порівняння.		

Аналіз впливу на бюджет проведено на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника.

Таблиця 2. Дані щодо прямих медичних витрат для аналізу впливу на бюджет

Показник	Результати
Тривалість курсу лікування заявленим ЛЗ та компаратором, в тому числі очікувана кількість повторюваних курсів лікування	Жирові емульсії: для розрахунку було використано 14 днів. Компаратор: відсутній
Витрати на одного пацієнта заявленого ЛЗ (нової пропозиції), схеми лікування, грн	Жирові емульсії: 2 987,46 грн
Витрати на одного пацієнта компаратора, схеми лікування, грн	розрахунок не проводився

Результати аналізу впливу на показники бюджету розраховано з часовим горизонтом в один рік відповідно до наданих даних у зверненні МОЗ, враховуючи що протягом цього одного року відбулося повне впровадження нової медичної технології.

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні жирової емульсії з часовим горизонтом в один рік

	Рік 1
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом (за даними, наданими у листі МОЗ України №25-01/6730/2-21 від 02.03.2021)	17 000
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0

Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію.	0
Новий сценарій - з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	17 000
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Діючий сценарій - витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	-
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом, грн	50 786 820,00
Вплив на бюджет, грн	50 786 820,00

Аналіз впливу на бюджет в Україні показав, що додаткові витрати на застосування жирових емульсій для парентерального харчування новонароджених з низькою масою тіла у розрахунку на одного пацієнта складають 2 987,46 грн, когорти пацієнтів - 50 786 820,00 грн.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

Відповідно до п.7 Порядку державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), 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 наказу МОЗ України від 07.10.2016 № 1050 “Про затвердження Положення про здійснення відбору лікарських засобів для внесення до Національного переліку основних лікарських засобів” Експертним комітетом з відбору та використання основних лікарських засобів було проведено оцінку порівняльної ефективності (результативності), порівняльної безпеки та економічної доцільності лікарського засобу СМОФЛППД 20%, на підставі якої було надано наступні рекомендації та висновки, зроблені на підставі розгляду заяви заявника № 23 від 27.06.2018:

Колегіально, шляхом голосування, на засіданні 19.12.2018 було прийнято рішення щодо лікарського засобу СМОФЛППД (МНН - Fat emulsions), урахуванням висновків долучених експертів рекомендувати включення СМОФЛППД до Національного переліку до розділу XXVI Розчини, що коригують водний, електролітний та кислотно-лужний баланс. Засоби для парентерального харчування, з позначкою - для парентерального харчування новонароджених з низькою вагою тіла., рекомендовано включити в Національний перелік основних лікарських засобів.*

Станом на 15.03.2021 відповідно до звернення МОЗ України від 19.02.2021 №25-01/5398/2-21 проведено оцінку медичної технології за скороченою процедурою лікарського засобу жирові емульсії для парентерального харчування новонароджених з низькою масою

тіла для пакету гарантованих медичних послуг - медична допомога новонародженим в складних неонатальних випадках.

При аналізі даних щодо клінічної ефективності, безпеки застосування жирової емульсії для парентерального харчування новонароджених з низькою масою тіла, враховуючи рекомендації міжнародних клінічних настанов (рекомендації ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN, NICE, HAS) встановлено, що парентеральне харчування жировими емульсіями рекомендовано недоношеним новонародженим, у яких ентеральне харчування неможливе, недостатнє, або протипоказане; недоношеним дітям жирові емульсії можна призначати одразу після народження та не пізніше ніж на другий день; 20% жирові суміші повинні бути лікуванням першого вибору; у дітей у критичному стані жирова емульсія з риб'ячим жиром або без нього повинна бути лікуванням першого вибору. Після огляду доказів експерти комітету NICE встановлено, що користь від парентерального введення жирів недоношеним немовлятам перевищує ризики. Рекомендовано робити повільне підвищення початкової низької дози до рекомендованої, це знижує ризик розвитку ретинопатії у недоношених новонароджених. Для недоношених немовлят з захворюваннями печінки рекомендовано переходити з чисто соєвої жирової емульсії на комбіновану, яка включає риб'ячий жир.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні жирової емульсії встановлено, що додаткові витрати на лікування одного пацієнта становитимуть 2 987,46 грн, витрати на заявлену когорту пацієнтів 17 000 осіб на 1 рік - 50 786 820,00 грн (ціна за флакон 213,39 грн задекларована оптово-відпускна ціна, що затверджена наказом МОЗ від 20.11.2020 № 2699).

З урахуванням результатів ОМТ за скороченою процедурою та наданих позитивних рекомендацій Експертного комітету щодо включення лікарського засобу жирові емульсії до Національного переліку основних лікарських засобів рекомендовано розглянути можливість включення даного лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів для застосування за показанням: для парентерального харчування новонароджених з низькою масою тіла.

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.