	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 379 от 28.07.2021	1 из 9
Отчет оценки технологий здравоохранения – справочный обзор		


1. Название отчета	Лейтрагин для лечения и профилактики пневмонии, осложняющей течение новой коронавирусной инфекции COVID-19
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Салпынов Жандос Ленбайулы магистр общественного здравоохранения главный специалист отдела оценки технологий здравоохранения Центра экономики и ОТЗ РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Адрес: Республика Казахстан, г. Нур - Султан, ул. Кабанбай батыра 19
3. Заявитель	По запросу Департамента организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Казахстан (исх. 09-1-09/6844-И от 26.07.2021)
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликт интересов отсутствует
5. Заявленные показания	пневмония COVID-19
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	Актемра (Тоцилизумаб) - препарат на основе моноклональных антител, ингибирует рецепторы ИЛ-6. При прогрессировании иммуновоспалительного синдрома с развитием «цитокинового шторма» строго по показаниям. На стационарном уровне строго по показаниям. ¹

Краткая информация о технологии

Лейтрагин (Leutragin) - тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат в пересчете на тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин – 10 мг, р-р д/ингаляций 1 мг/мл, синтетический аналог лей-энкефалина. Данный препарат основан на «Даларгине» – лекарстве, применяемом для лечения язвы желудка, острого панкреатита и панкреонекроза.

Согласно данным на сайте Федерального научно-клинического центра Российской Федерации, препарат имеет регенеративный эффект, индуцирует появление иммунного ответа и способен смягчить и предотвратить выброс противовоспалительных веществ, предотвращая цитокиновый шторм, подавляя синтез

¹ Клинический протокол МЗ РК № 143 от «15» июля 2021 года. Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых. Ссылка: shorturl.at/dhsDX

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 379 от 28.07.2021	2 из 9
Отчет оценки технологий здравоохранения – справочный обзор		

в легких и затормаживая поступление в системный кровоток одного из основных провоспалительных медиаторов цитокинового шторма - IL-6 и VEGF, оказывающих противовоспалительное действие.

Резюме (результат экспертизы)

Отсутствие доказательств клинической эффективности и безопасности Лейтрагина для лечения и профилактики пневмонии, которая осложняет течение новой коронавирусной инфекции, в международных базах данных по доказательной медицине не позволяют сделать вывод о клинической эффективности и безопасности данного препарата для пациентов с COVID-19.

Все обнаруженные сведения о препарате являются публикациями, не включенными в базы данных доказательной медицины.

В базе данных ClinicalTrials.gov зарегистрировано открытое рандомизированное исследование эффективности даларгина у пациентов с тяжелыми и критическими проявлениями SARS-COVID-19. На данный момент опубликованные результаты исследования в доступных источниках обнаружить не удалось.

Утверждение ФМБА РФ о клиническом превосходстве Лейтрагина по сравнению с другими антицитокиновыми препаратами малоубедительно, так как не подкрепляется с соответствующими ссылками на результаты конкретных клинических исследований.

В виду отсутствия официально опубликованных результатов клинических исследований препарата Лейтрагина в информационных ресурсах и базах данных по доказательной медицине, определение уровня доказательности клинической эффективности и безопасности препарата не представляется возможным.

Список аббревиатур и сокращений

АД-артериальное давление

АТХ- Анатомо-терапевтическо-химическая классификация

ВОЗ-Всемирная организация здравоохранения

УР-уровень доказательности

ФМБА-Федеральный научно-клинический центр

РКИ-рандомизированное клиническое исследование

BMJ- British Medical Journal, Британский медицинский журнал

BNF-British National Formulary, Британский национальный формуляр


IL-6- Interleukin 6, Интерлейкин 6

VEGF- Vascular endothelial growth factor, Фактор роста эндотелия сосудов

FDA- U.S. Food and Drug Administration, Управление по контролю за продуктами и лекарствами США

1. Цель отчета

Цель отчета заключается в изучении клинической эффективности и безопасности российского препарата «Лейтрагин» для лечения и профилактики пневмонии, осложняющей течение новой коронавирусной инфекции.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 379 от 28.07.2021	3 из 9
Отчет оценки технологий здравоохранения – справочный обзор		

Описание проблемы

COVID-19 – заболевание, вызванное новым штаммом коронавируса, связанного с тем же семейством вирусов, что и тяжелый острый респираторный синдром и некоторые типы простуды.

Вирус передается при прямом контакте с респираторными каплями инфицированного человека (образуются при кашле и чихании). Люди также могут заразиться от зараженных вирусов поверхностей, прикасаясь к ним. Вирус остается активным на поверхности в течение нескольких часов.

Симптомы могут включать высокую температуру, кашель и одышку. В более тяжелых случаях инфекция вызывает пневмонию или затруднение дыхания. Реже болезнь может привести к летальному исходу.²

1.1. Эпидемиологические данные, бремя заболевания (заболеваемость, распространенность и т.д.) в мире, в Казахстане

По статистическим данным, представленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), по состоянию на 21 июля 2021 года всего 191 148 056 подтвержденных случаев, 4 109 303 случая смерти в мире. Наибольшее количество подтвержденных случаев в США (33 828 878), за ними следуют Индия (31 216 337) и Бразилия (19 391 845).³

В Казахстане по состоянию на 28 июля 2021 года всего подтвержденных случаев COVID-19 – 549 628, летальных исходов – 5619, выздоровевших – 457 098.⁴

1.2. Описание технологии (описание, показания, противопоказания, срок эксплуатации, побочные явления, ограничения)

Лейтрагин (Leutragin) - синтетический аналог лей-энкефалина. Активирует преимущественно δ-опиоидные рецепторы. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Препарат Лейтрагин, введенный ингаляционно, подавляет синтез в легких и тормозит поступление в системный кровоток одного из основных провоспалительных медиаторов цитокинового шторма - Interleukin 6 (IL-6) и Vascular endothelial growth factor (VEGF), оказывающих противовоспалительное действие.⁵

Активное вещество: тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат

Код АТХ: V30 (Не присвоен)


Раствор д/ингаляций 1 мг/мл: фл. 10 мл 10 шт.⁵

Показания препарата Лейтрагин

²World Health Organization. Key Messages and Actions for COVID-19 Prevention and Control in Schools. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/key-messages-and-actions-for-covid-19-prevention-and-control-in-schools-march-2020.pdf?sfvrsn=baf81d52_4

³ World Health Organization. <https://covid19.who.int/>

⁴ Wordometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/kazakhstan/>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 379 от 28.07.2021	4 из 9
Отчет оценки технологий здравоохранения – справочный обзор		

в составе комплексной терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого течения.⁵

Режим дозирования

Препарат Лейтрагин объемом 10 мл (1 мг в 1 мл) вводят ингаляционно с помощью небулайзера в течение не менее 30 минут или не более одного часа, 1 раз в сутки. Курс - 10 дней.

Пациентам, получающим одновременно препарат Лейтрагин и средства для наркоза, необходимо обеспечить непрерывный контроль со стороны врача-анестезиолога.⁵

Фармакокинетика (на животных)

В исследованиях на животных при ингаляционном способе введения препарата Лейтрагин в дозе 1 мг/мышь в течение 10 минут происходило линейное повышение его концентрации в легких в течение всего периода введения, достигая максимальных значений к концу ингаляций. При этом в системный кровоток поступает менее 10% от введенной дозы. Снижение концентрации препарата в легких носит моноэкспоненциальный характер, при этом период полураспада (T_{1/2}) для легких составляет 3 минуты после завершения ингаляции. В сыворотке крови кривая зависимости концентрации от времени описывается биэкспоненциально с пиками на 10-й и 30-й минутах. При этом максимальная концентрация (C_{max}) в крови составляет 17.7 нг/мл.

Через 120 минут после введения в легких и сыворотке крови препарат не идентифицировался.

Побочное действие

Согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) нежелательные реакции классифицированы следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко (до $< 1/10000$) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Со стороны сосудов: частота неизвестна - снижение АД.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна - аллергические реакции.


При применении тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина в лекарственной форме раствор для внутривенного и внутримышечного введения наблюдались следующие побочные эффекты:

Со стороны иммунной системы: редко - аллергические реакции.

Со стороны органа зрения: редко - нарушение зрительного восприятия.

Со стороны сосудов: редко - снижение АД.

Со стороны нервной системы: редко - головокружение.⁵

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 379 от 28.07.2021	5 из 9
Отчет оценки технологий здравоохранения – справочный обзор		

Противопоказания к применению

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому компоненту препарата;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.⁵

Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат Лейтрагин противопоказан к применению во время беременности.

При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.⁵

Особые указания

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

В период лечения из-за возможных побочных действий (снижение АД, которое может приводить к головокружению и нарушению зрительного восприятия) рекомендуется соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, управлении транспортными средствами.

Применение препарата возможно только в условиях стационарной медицинской помощи.⁵

Передозировка

Случаев передозировки препаратом Лейтрагин зафиксировано не было.


В случае передозировки увеличивается риск снижения АД, головокружения, нарушения зрительного восприятия.

Лечение: специфические антидоты отсутствуют. Проводится симптоматическая терапия.⁵

Лекарственное взаимодействие

Препарат Лейтрагин, раствор для ингаляций, усиливает действие анальгезирующих наркотических средств. Налоксон блокирует эффекты препарата Лейтрагин, раствор для ингаляций.⁵

⁵ Видаль Россия. Лейтрагин. <https://www.vidal.ru/drugs/leutragin>.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 379 от 28.07.2021	6 из 9
Отчет оценки технологий здравоохранения – справочный обзор		

2. Клинический обзор

Поиск литературы был произведен по ключевым фразам «Patients with Covid-19» OR «coronavirus» AND «Leutragin» AND «complications», «covid patients» AND «Leutragin» AND «pneumonia» в PubMed, Google Scholar, TRIP Database, и Cochrane Library. Однако, в ходе поиска не были обнаружены публикации по клинической эффективности и безопасности Лейтрагина.

В связи с этим был проведен поиск материалов на сайте Федерального научно-клинического центра (далее-ФМБА) Российской Федерации (далее-РФ), Clinical Trials.gov, U.S. Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency, Medline Plus, BMJ, BNF, Vidal.

На сайтах U.S. Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency, Medline Plus, British Medical Journal (BMJ), British National Formulary (BNF) нет сведений о Лейтрагине (даларгине).

Большинство обнаруженных данных по препарату были взяты с ресурсов ФМБА и Vidal.

На сайте Clinical Trials.gov представлены общие сведения открытого рандомизированного исследования эффективности Даларгина у пациентов с тяжелыми и критическими проявлениями SARS-COVID-19⁶, согласно представленной информации, срок завершения исследования - 20 ноября 2020 года. На данный момент опубликованные результаты исследования в доступных источниках обнаружить не удалось.


3.2. Результаты по клинической эффективности и безопасности, сравнительный анализ.

Согласно ФМБА, лекарственный препарат «Лейтрагин» был зарегистрирован министерством здравоохранения РФ и предназначен для лечения и профилактики пневмонии, осложняющей течение новой коронавирусной инфекции. Данный препарат основан на «Даларгине» – лекарстве, применяемом для лечения язвы желудка, острого панкреатита и панкреонекроза.⁷ Даларгин играет активную роль в процессах заживления и регенерации тканей, участвуя в организации иммунного ответа.⁸

⁶ Clinical Trials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346693>.

⁷ Профиль. Препарат от пневмонии при COVID-19 зарегистрировали в России <https://profile.ru/news/society/preparat-ot-pnevmonii-pri-covid-19-zaregistrovali-v-rossii-874874/>.

⁸ Федеральное медико-биологическое агентство ФМБА России. https://fmba.gov.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=39824&sphrase_id=36236.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 379 от 28.07.2021	7 из 9
Отчет оценки технологий здравоохранения – справочный обзор		

Лейтрагин способен смягчить и предотвратить выброс противовоспалительных веществ, угнетая цитокиновую реакцию при самых сложных формах коронавирусной инфекции.^{9, 10}

По информации ФМБА принципиальным отличием Лейтрагина от других антицитокиновых препаратов, подавляющих отдельные цитокины, является то, что он безопасно подавляет высвобождение множества цитокинов и других медиаторов воспаления, воздействуя сразу на несколько основных сигнальных путей в иммунной системе. Применение Лейтрагина характеризуется отсутствием нежелательных побочных эффектов в отличие от других антицитокиновых препаратов, используемых для лечения COVID-19.¹¹

По результатам клинических исследований, участие в которых приняли 320 пациентов со среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции, установлено, что в группе пациентов на Лейтрагине, не было случаев летальности и прогрессирования заболевания. Период реконвалесценции пациентов, получавших Лейтрагин, сокращался до 8 суток, по сравнению с 14 сутками в контрольной группе.¹² Следует отметить, что официальная публикация, на клинические результаты которой ссылалось ФМБА, не была обнаружена.

Таким образом, с учетом информации на сайте ФМБА, можно предположить, что препарат «Лейтрагин» обладает потенциальной клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Однако, данное утверждение не нашло свое отражение в других международных базах данных. В связи с этим, выводы о положительном клиническом эффекте препарата с точки зрения доказательной медицины не подтверждаются.

4. Экономический обзор

4.2. Результаты по экономической эффективности (опубликованные экономические оценки)


В настоящее время исследований по экономической эффективности Лейтрагина нет.

⁹RuNews24.ru. ФМБА запатентовало российское лекарство от COVID-19. <https://runews24.ru/health/06/08/2020/71eb28scf08e0bf6665910ebbc1cc79d>.

¹⁰Федеральное медико-биологическое агентство ФМБА России. https://fmba.gov.ru/press-tsentri/novosti/detail/?ELEMENT_ID=41574&sphrase_id=36236.

¹¹Федеральное медико-биологическое агентство ФМБА России. shorturl.at/mnsQS

¹²Федеральное медико-биологическое агентство ФМБА России. https://fmba.gov.ru/press-tsentri/novosti/detail/?ELEMENT_ID=43950&sphrase_id=36245.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 379 от 28.07.2021	8 из 9
Отчет оценки технологий здравоохранения – справочный обзор		

4.3. Оценка затрат и финансовых последствий внедрения и распространения технологии на уровне системы здравоохранения, стоимость существующих методов в Казахстане (при необходимости)

Существующий альтернативный препарат (компаратор) в Республике Казахстан – это Актемра (Тоцилизумаб).

Согласно клинического протокола МЗ РК № 143 от «15» июля 2021 года. «Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых» при прогрессировании иммуновоспалительного синдрома с развитием «цитокинового шторма» строго по показаниям применяется препарат Актемра (Тоцилизумаб), моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6.¹

В соответствии с приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 июня 2020 года № ҚР ДСМ-62/2020 «Об утверждении предельных цен на торговое наименование лекарственных средств в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и медицинской помощи в системе обязательного социального медицинского страхования», предельные цены на Актемра (Тоцилизумаб) представлены следующим образом:

- Актемра (Тоцилизумаб), концентрат для приготовления инфузионного раствора, 80 г/4мл, №1 - **61 200,70 тг.**
- Актемра (Тоцилизумаб), концентрат для приготовления инфузионного раствора, 200мг/10мл, №1 - **145 398,46 тг.**
- Актемра (Тоцилизумаб), раствор для подкожных инъекций, 162 мг/0.9 мл, №4 - **93 687,40 тг.**¹³

Оценка затрат и финансовых последствий внедрения и распространения Лейтрагина на уровне системы здравоохранения Республики Казахстан не представляется возможным ввиду отсутствия конкретной стоимости продукта.

5. Обсуждение (критическая оценка исследований, обсуждение релевантности, ограничения исследования)

- В настоящий момент, в мировых базах данных и информационных ресурсах по доказательной медицине исследований в отношении клинической эффективности и безопасности препарата Лейтрагин для лечения и профилактики коронавирусной пневмонии не обнаружено.
- Найденная информация по препарату, в основном, представлены на сайте Федерального медико-биологического агентства России и на сайте Видаль (Россия). Взятие за основу только российских данных (данных страны-

¹³Адилет. Информационно-правовая система нормативно-правовых актов Республики Казахстан. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000020828>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 379 от 28.07.2021

9 из 9

Отчет оценки технологий здравоохранения – справочный обзор

разработчика и производителя) будет способствовать риску необъективной оценки Лейтрагина в пользу технологии.

- Обнаруженные данные носят информационный характер.
- Есть необходимость в более детализированных, количественных результатах клинических исследований. Имеющиеся материалы недостаточны для проведения критического анализа и оценки препарата Лейтрагин.
- Утверждение ФМБА РФ о клиническом превосходстве Лейтрагина по сравнению с другими антицитотоксическими препаратами является малоубедительным, так как не подкрепляется с соответствующими ссылками на результаты конкретных клинических исследований.

7. Выводы

- В связи с отсутствием международных исследований о клинической эффективности и безопасности препарата Лейтрагин для лечения и профилактики пневмонии, осложняющей течение новой коронавирусной инфекции COVID-19, выводы о положительном клиническом эффекте препарата не подтверждаются.
- Опыт применения Лейтрагина в условиях клинических исследований и регистрация имеются только в Российской Федерации, результаты которых, не удалось обнаружить в официальных публикациях.
- Ввиду отсутствия официально опубликованных результатов клинических исследований препарата Лейтрагина в информационных ресурсах и базах данных по доказательной медицине, определение уровня доказательности клинической эффективности и безопасности препарата не представляется возможным.

Главный специалист отдела ОТЗ

Салпынов Ж.Л.

Начальник отдела ОТЗ

Жолдасов З.К.

Руководитель Центра экономики и ОТЗ

Табаров А.Б.