



## Zāļu valsts aģentūra

Jersikas iela 15, Rīga, LV-1003  
tālr. 67078424, fakss 67078428  
info@zva.gov.lv, www.zva.gov.lv

### Informācija par Zāļu valsts aģentūras 08.06.2020. atzinumu Nr. 11-3/1097 par zāļu Picoprep (*Natrii picosulfas, Magnesii oxidum leve, Acidum citricum anhydricum*) pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ārstniecisko un izmaksu efektivitāti

<b>Zāļu nosaukums</b>	<b>Picoprep</b>
<b>Zāļu vispārīgais nosaukums</b>	<i>Natrii picosulfas, Magnesii oxidum leve, Acidum citricum anhydricum</i>
<b>Zāļu reģistrācijas apliecības numurs</b>	10-0298-01
<b>Reģistrācijas apliecības īpašnieka nosaukums un adrese</b>	<i>Ferring GmbH Wittland 11 24109 Kiel Vācija</i>
<b>Zāļu kods ATĶ/DDD klasifikācijā</b>	A06AB58 – zarnu gļotādu kairinoši caurejas līdzekļi
<b>Zāļu forma</b>	pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
<b>Zāļu stiprums</b>	10,0mg / 3,5g / 12,0g
<b>Zāļu ievadīšanas veids</b>	iekšķīgai lietošanai
<b>Zāļu iepakojuma lielums</b>	2 paciņas
<b>Iesniegumā norādītā diagnoze</b>	<b>Pacientu mērķa grupa</b>
Resnās zarnas ļaundabīgs audzējs (C18); Sigmveida un taisnās zarnas savienojuma ļaundabīgs audzējs (C19); Taisnās zarnas ļaundabīgs audzējs (C20)	Pacienta sagatavošana kolonoskopijai

Zāļu **Picoprep** (*Natrii picosulfas, Magnesii oxidum leve, Acidum citricum anhydricum*) **pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai Nr.2** (turpmāk – zāles Picoprep) ārstnieciskā novērtēšana veikta, pamatojoties uz Ministru kabineta 2006.gada 31.oktobra noteikumu Nr. 899 “*Ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība*” (turpmāk – Noteikumi) 10.<sup>9</sup> 1. apakšpunktu, novērtējot zāļu ārstniecisko efektivitāti Iesniegumā minētajām diagnozēm un pacientu grupai.

### Zāļu ārstnieciskās efektivitātes novērtējums

Saskaņā ar zāļu aprakstu zāles indicētas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma zarnu iztīrīšanai pirms rentgenizmeklējuma vai endoskopijas, vai zarnu iztīrīšanai pirms operācijas, kad to uzskata par klīniski nepieciešamu.

Zāļu Picoprep (A06AB58, zarnu gļotādu kairinoši caurejas līdzekļi) aktīvās sastāvdaļas ir *Natrii picosulfas* un *Magnesii citras*. *Natrii picosulfas* ir vietējas darbības stimulējošs caurejas līdzeklis, kas pēc bakteriālās šķelšanās resnajā zarnā veido aktīvo caureju izraisošo savienojumu bis-(p-hidroksifenil)-piridil-2-metānu (BHPM) ar divējādu iedarbību – gan resnās, gan taisnās zarnas gļotādas stimulēšanu. *Magnesii citras* darbojas kā osmotiskais caurejas līdzeklis, aizturot šķīdumu resnajā zarnā. Apvienotā abu aktīvo vielu iedarbība ir zarnu tīrošā darbība, kas kombinēta ar peristaltikas stimulēšanu, lai iztīrītu zarnas. Zāles nav paredzētas lietošanai kā caurejas līdzeklis ikdienā.

Pieaugušiem pacientiem zāļu Picoprep viens iepakojums (2 paciņas ar identisku saturu) tiek lietots atkarībā no procedūras plānotā laika (pielāgotā dozēšanas shēma): pirmā paciņa tiek lietota 10 - 18 stundas pirms procedūras, pēc tam vairāku stundu laikā jālieto 250 ml dzidra šķīduma dzērieni vismaz piecas reizes, otrā paciņa tiek lietota 4 - 6 stundas pirms procedūras, pēc tam vairāku stundu laikā jālieto 250 ml dzidra šķīduma dzērieni vismaz trīs reizes. Dzidrus šķīdumus drīkst lietot līdz 2 stundām pirms manipulācijas. Paciņas saturs jāizšķīdina tasītē ūdens (aptuveni 150 ml), jāmaisā 2 - 3 minūtes līdz tas kļūst pienaini balts, duļķains, ar vieglu apelsīnu smaržu, ja šķīdums sakarst – jāpagaida līdz atdziest un tad jāizdzer. Zāļu Picoprep deva bērniem ir atkarīga no vecuma, dozēšanas shēma – identiska pieaugušajiem.

Zāļu Picoprep salīdzinošās efektivitātes pierādīšanai iesniegtās pētījumu publikācijas:

1. Rex et al. “*Split-dose administration of a dual-action, low-volume bowel cleanser for colonoscopy: the SEE CLEAR I study*” *Gastrointest Endosc* (2013) – 3. fāzes randomizēts, vienpusēji akls, aktīvi kontrolēts, daudzcentru, paralēlu grupu (1:1), līdzvērtības (*non-inferiority*) pētījums, kurā iekļauti pieauguši pacienti, kuriem nozīmēta kolonoskopija. Primārais mērķis – pacientu īpatsvars ar veiksmīgu (“izcili” vai “labi” atbilstoši *Aronchick* 4 punktu skalai) kopējo resnās zarnas iztīrīšanu. Citi – pacientu īpatsvars ar veiksmīgu (“izcili”, “labi” vai “mēreni” atbilstoši *Ottawa* skalai) atsevišķu resnās zarnas segmentu iztīrīšanu, ietverot atlieku šķīduma daudzuma novērtējumu (summārais rezultāts novērtēts atbilstoši kopējai *Ottawa* 14 punktu skalai), preparāta panesamība un lietošanas pieņemamība pacientu vērtējumā, drošums.

Terapijas shēma: 305 pacienti saņēma nātrija pikosulfāta un magnija citrāta šķīdumu (*Natrii picosulfas, Magnesii oxidum leve, Acidum citricum anhydricum*) (SP+MC) iekšķīgi dalītā devā atbilstoši lietošanas instrukcijai; 298 pacienti saņēma 2 litrus polietilēnglikola (PEG) šķīduma ar elektrolītiem (*PEG 3350* un elektrolīti (*Natrii hydrogencarbonas, Natrii chloridum, Kalii chloridum*)) (2-L PEG) un divas *Bisacodylum* 5mg tabletes nedalītā devā iekšķīgi atbilstoši lietošanas instrukcijai. *Bisacodylum* 5mg divas tabletes tika lietotas iepriekšējā pēcpusdienā pirms kolonoskopijas procedūras, 6 stundas vēlāk vai pēc pirmās vēdera izejas (atkarībā no tā, kurš notikums vispirms) tika lietots 2-L PEG šķīdums pa 250ml ik 10 minūtes. Efektivitāte un

panesamība vērtēta ārstēt paredzētajai (*intent-to-treat*, ITT) un *per-protocol* (PP) populācijai, drošums vērtēts drošuma populācijai.

#### Rezultāti:

- ITT populācijā pacientu īpatsvars ar veiksmīgu kopējo resnās zarnas iztīrīšanu atbilstoši *Aronchick* skalai bija 84,2% SP+MC grupā, salīdzinot ar 74,4% 2-L PEG un *Bisacodylum* grupā (starpība 9,8%; vienpusējs 97,5% CI 3,4) – tika sasniegta iepriekš definētā līdzvērtības robeža;
  - ITT populācijā tika sasniegta iepriekš definētā līdzvērtības robeža arī attiecībā uz atsevišķu resnās zarnas segmentu tīrību – pacientu īpatsvars ar veiksmīgu zarnu iztīrīšanu atbilstoši *Ottawa* skalai SP+MC grupā un 2-L PEG un *Bisacodylum* grupā:
    - a. augšupejošā zarna – 89,5% vs. 78,8%, attiecīgi; starpība 10,7%; vienpusējs 97,5% CI 4,9;
    - b. šķērszarna un lejupejošā zarna – 92,4% vs. 85,9%, attiecīgi; starpība 6,6%; vienpusējs 97,5% CI 1,6;
    - c. taisnā un sigmveida zarna – 92,4% vs. 87,2%, attiecīgi; starpība 5,2%; vienpusējs 97,5% CI 0,4);
  - PP populācijā rezultāti bija līdzīgi ITT populācijā novērotajiem – tika sasniegta iepriekš definētā līdzvērtības robeža gan atsevišķu resnās zarnas segmentu tīrībai, gan kopējai resnās zarnas tīrībai SP+MC grupā un 2-L PEG un *Bisacodylum* grupā;
  - netika novērotas būtiskas atlieku šķidruma daudzuma atšķirības terapijas grupās, tomēr kopējais *Ottawa* skalas rādītājs bija būtiski zemāks pacientiem SP+MC grupā, salīdzinot ar 2-L PEG un *Bisacodylum* grupu (4,6 vs 5,5;  $p = 0,0002$ ), kas liecina par efektīvāku zarnu iztīrīšanu;
  - novērots SP+MC pārkums, salīdzinot ar 2-L PEG un *Bisacodylum* attiecībā uz preparāta panesamību un pieņemamu lietošanu ( $p < 0,0001$ );
  - terapijas laikā novēroto blakusparādību incidence bija līdzīga abās grupās: 69,2% SP+MC grupā vs. 72,8% 2-L PEG un *Bisacodylum* grupā, lielākoties tās bija vieglas vai vidēji smagas, visbiežāk novēroja sliktu dūšu, vemšanu, galvassāpes un drebuļus.
2. Kiesslich et al. “*Efficacy and safety of PICOPREP tailored dosing compared with PICOPREP day-before dosing for colon cleansing: a multi-centric randomised study*” *Endoscopy International Open* (2017) – 3. fāzes randomizēts, vienpusēji akls, aktīvi kontrolēts, daudzcentru, paralēlu grupu (2:1), līdzvērtības (*non-inferiority*) pētījums, kurā iekļauti pieauguši pacienti, kuriem nozīmēta kolonoskopija.

Primārais mērķis – kopējais resnās zarnas tīrības rezultāts atbilstoši *Ottawa* 14 punktu skalai (ietver 3 resnās zarnas segmentu izvērtējumu un atlieku šķidruma izvērtējumu diapazonā no 0 (vislabākais) līdz 14 (vissliktākais)). Citi – binārs mērķa kritērijs atkarībā no augšupejošās zarnas tīrības rezultāta atbilstoši *Ottawa* skalai (veiksmīgs 0 vai 1; neveiksmīgs  $\geq 2$ ), pārējo resnās zarnas segmentu (šķērszarna un lejupejošā zarna; taisnā un sigmveida zarna) tīrība, atkārtotu kolonoskopijas procedūru īpatsvars, pacientu apmierinātība un preparāta lietošanas ērtums, drošums un panesamība.

Terapijas shēma: 131 pacients saņēma *Picoprep* atbilstoši pielāgotās dozēšanas shēmai: 1. deva 10 - 18 stundas pirms kolonoskopijas, 2. deva 4 - 6 stundas pirms kolonoskopijas; 73 pacienti saņēma *Picoprep* atbilstoši lietošanas iepriekšējā dienā shēmai: 1. deva pirms plkst. 8:00 iepriekšējā dienā pirms kolonoskopijas, 2. deva 6 - 8 stundas pēc 1. devas (abas preparāta devas tika lietotas iepriekšējā dienā pirms kolonoskopijas). Primārās efektivitātes analīze veikta ITT un PP populācijai, citas efektivitātes analīzes – tikai ITT populācijai. Drošums vērtēts drošuma populācijai.

#### Rezultāti:

- *Picoprep* pielāgotās dozēšanas shēmas grupā novērots statistiski nozīmīgi zemāks vidējais (*mean*) *Ottawa* skalas kopējais rādītājs, salīdzinot ar *Picoprep* lietošanas iepriekšējā dienā shēmu – rezultāti norāda uz preparāta pielāgotās dozēšanas shēmas līdzvērtību un pārkumu, salīdzinot ar lietošanas iepriekšējā dienā shēmu:
  - ITT populācijā: 4,26 vs. 8,19 (starpība -3,93; 95% CI -4,99 līdz -2,97;  $p < 0,0001$ );
  - PP populācijā: 3,70 vs. 8,08 (starpība -4,38; 95% CI -5,34 līdz -3,41;  $p < 0,0001$ );

- atšķirīgo lietošanas shēmu efektivitātes salīdzināšanai atsevišķos resnās zarnas segmentos aprēķinātie *odds ratio* (OR) norāda uz statistiski nozīmīgu efektivitātes pārkumu lietojot *Picoprep* pielāgotās dozēšanas shēmā, salīdzinājumā ar lietošanas iepriekšējā dienā shēmu visos 3 segmentos:
  - augšupejošā zarna: OR 9,18 (95% CI 4,36 līdz 19,32;  $p < 0,0001$ );
  - šķērszarna un lejupejošā zarna: OR 6,85 (95% CI 3,48 līdz 13,48;  $p < 0,0001$ );
  - taisnā un sigmveida zarna: OR 6,73 (95% CI 3,53 līdz 12,85;  $p < 0,0001$ );
- preparāta lietošanas ērtumu un pacientu apmierinātību kā labu vai izcilu novērtēja lielākā daļa pacientu (88% vs. 85,7%);
- pielāgotās dozēšanas shēmas grupā novērots statistiski nozīmīgi mazāks pacientu īpatsvars, kuriem nepieciešama atkārtota kolonoskopijas veikšana slikti sagatavota zarnu trakta dēļ, salīdzinājumā ar lietošanas iepriekšējā dienā shēmu (2,4% vs. 21,4%;  $p < 0,0001$ );
- atšķirības attiecībā uz terapijas laikā novēroto nevēlamo blakusparādību biežumu nebija statistiski nozīmīgas (12% ar pielāgoto dozēšanas shēmu vs. 5,7% ar lietošanas iepriekšējā dienā shēmu,  $p = 0,2988$ ), visbiežāk novēroja sāpes vēderā, sliktu dūšu, galvassāpes.

**Citi klīniskie pētījumi** zāļu *Picoprep* salīdzinošās efektivitātes pierādīšanai, izmantojot lietošanas iepriekšējā dienā shēmu neatbilstoši aktuālajam zāļu aprakstam:

3. Hamilton et al. “*Sodium picosulphate compared with polyethylene glycol solution for large bowel lavage: a prospective randomised trial*” Br J Clin Pract (1996) – prospektīvs, randomizēts pētījums, kurā iekļauti 59 pacienti, ar mērķi salīdzināt PEG saturoša zarnu tīrīšanas preparāta (*Klean Prep*) un nātrija pikosulfāta šķīduma (*Picoprep*) efektivitāti, bioķīmisko rādītāju izmaiņas plazmā un lietošanas pieņemamību pacientu vērtējumā. Pētījuma rezultātā netika novērots izteikts efektivitātes pārkums kādam no zarnu trakta tīrīšanas preparātiem, taču nātrija pikosulfāta šķīdums bija lietošanai pieņemamāks, izraisot būtiski mazāk nevēlamās blakusparādības (slikta dūša, vemšana) un daudz mazāk ar lietošanu saistītās neērtības, salīdzinājumā ar PEG saturošu šķīdumu. Novērotās izmaiņas plazmas bioķīmiskajos rādītājos bija klīniski nenožīmīgas.
4. Lai et al. “*A blinded clinical trial comparing conventional cleansing enema, Pico-salax and Golytely for barium enema bowel preparation*” Clin Radiol (1996) – randomizēts, vienpusēji akls klīniskais pētījums, kurā iekļauti 150 pacienti, ar mērķi salīdzināt efektivitāti un lietošanas pieņemamību pacientu vērtējumā trīs zarnu tīrīšanas preparātiem: tradicionālai tīrošajai klizmai, nātrija pikosulfāta šķīdumam (*Pico-salax* jeb *Picoprep*) un 4-L PEG šķīdumam ar elektrolītiem. Netika novērotas statistiski nozīmīgas terapeitiskās efektivitātes atšķirības attiecībā uz zarnu tīrību nevienam no trim lietotajiem preparātiem. Nātrija pikosulfāta šķīdums bija lietošanai vispieņemamākais, izraisīja vismazāk nevēlamās blakusparādības.
5. Regev et al. “*Comparison of two bowel preparations for colonoscopy: sodium picosulphate with magnesium citrate versus sulphate-free polyethylene glycol lavage solution*” Am J Gastroenterol (1998) – randomizēts, vienpusēji akls klīniskais pētījums, kurā iekļauti 68 pacienti, ar mērķi salīdzināt iepriekšējā dienā pirms kolonoskopijas lietota nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīduma un sulfātus nesaturoša 3-L PEG šķīduma ar elektrolītiem ietekmi uz zarnu tīrības kvalitāti, pacientu diskomfortu un nevēlamām blakusparādībām. Nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīdums uzrādīja statistiski nozīmīgi augstāku zarnu tīrības kvalitāti, labāku panesamību un būtiski mazāk nevēlamo blakusparādību (slikta dūša, vemšana u.c.), salīdzinājumā ar sulfātus nesaturošu PEG un elektrolītu šķīdumu.
6. Worthington et al. “*A randomised controlled trial of a new 2 litre polyethylene glycol solution versus sodium picosulphate + magnesium citrate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy*” Curr Med Res Opin (2008) – randomizēts, vienpusēji akls, paralēlu grupu pētījums, kurā iekļauti 65 pieauguši pacienti, kam nozīmēta kolonoskopija, lai salīdzinātu 2-L PEG šķīduma

- ar askorbīnskābi un elektrolītiem (*Moviprep*) un nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīduma (*Picoprep*) efektivitāti, drošumu un lietošanas pieņemamību pacientu vērtējumā. Novērota abu salīdzināmo preparātu līdzvērtīga efektivitāte attiecībā uz kopējo veiksmīgi veikto tīršanas gadījumu īpatsvaru, taču 2-L PEG šķīdums ar askorbīnskābi un elektrolītiem nodrošināja būtiski labāku proksimālās daļas tīrību, salīdzinot ar nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīdumu. Nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs abiem preparātiem (visbiežāk – galvassāpes un gastrointestināli traucējumi). Lietošanas pieņemamība pacientu vērtējumā kopumā bija līdzīga abiem preparātiem.
7. Katz et al. “*A dual-action, low-volume bowel cleanser administered the day before colonoscopy: results from the SEE CLEAR II study*” *Am J Gastroenterol* (2013) – 3. fāzes, randomizēts, daudzcentru, vienpusēji akls, līdzvērtības (*non-inferiority*), tiešs salīdzinošs pētījums, lai noteiktu iepriekšējā dienā pirms kolonoskopijas lietota nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīduma (*Picoprep*) un 2-L PEG šķīduma (*HalfLytely*) kombinācijā ar *Bisacodylum* efektivitāti, drošumu un panesamību 603 pieaugušiem pacientiem, kuriem nozīmēta kolonoskopija. Novērota līdzvērtīga efektivitāte attiecībā uz zarnu trakta tīrību un drošuma profils nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīdumam, salīdzinot ar 2-L PEG šķīdumu kombinācijā ar *Bisacodylum*. Būtiski labāka panesamība bija nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīdumam.
  8. Hookey, Vanner “*Pico-salax plus two-day bisacodyl is superior to pico-salax alone or oral sodium phosphate for colon cleansing before colonoscopy*” *Am J Gastroenterol* (2009) – randomizēts, salīdzinošs klīniskais pētījums ar mērķi novērtēt nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīduma (*Pico-Salax* jeb *Picoprep*) ar/ bez *Bisacodylum* terapeitiskās efektivitātes, panesamības un drošuma pārākumu, salīdzinot ar iekšķīgi lietojamu nātrija fosfāta šķīdumu. 315 pacienti, kuriem nozīmēta kolonoskopija, randomizēti (1:1:1) grupās zarnu tīršanas līdzekļa lietošanai: nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīdums kombinācijā ar *Bisacodylum*, nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīdums vai nātrija fosfāta šķīdums. Kopumā visās grupās novērota līdzvērtīga efektivitāte attiecībā uz zarnu trakta tīršanu, taču nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīdums kombinācijā ar *Bisacodylum* bija būtiski pārāks attiecībā uz labās puses zarnas iztīršanu, salīdzinājumā ar pārējiem preparātiem, nodrošinot gandrīz 50% uzlabojumu, salīdzinājumā ar nātrija fosfātu. Drošuma profils un panesamība bija līdzvērtīgi abās nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīduma grupās, bet būtiski sliktāki tie bija nātrija fosfāta grupā.
  9. Macleod et al. “*A comparison of Fleet Phospho-soda with Picolax in the preparation of the colon for double contrast barium enema*” *Clin Radiol* (1998) – randomizēts, vienpusēji akls klīniskais pētījums, kurā iekļauti 194 pacienti, ar mērķi salīdzināt divu dažādu zarnu tīršanas preparātu efektivitāti un panesamību. Novērota līdzvērtīga efektivitāte attiecībā uz zarnu iztīršanu nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīdumam (*Picolax* jeb *Picoprep*) un iekšķīgi lietojamam nātrija fosfāta šķīdumam (*Fleet Phospho-soda*), labāka panesamība un mazāk nevēlamo blakusparādību (slikta dūša, vemšana), lietojot nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīdumu salīdzinājumā ar nātrija fosfāta šķīdumu.
  10. Renaut et al. “*A randomized controlled trial comparing the efficacy and acceptability of phospho-soda buffered saline (Fleet) with sodium picosulphate/magnesium citrate (Picoprep) in the preparation of patients for colonoscopy*” *Colorectal Dis* (2008) – prospektīvs, randomizēts pētījums ar mērķi salīdzināt nātrija fosfāta šķīduma (*Fleet Phospho-soda*) un nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīduma (*Picoprep*) efektivitāti, drošumu un lietošanas pieņemamību pacientu vērtējumā zarnu trakta sagatavošanai 73 pacientiem pirms kolonoskopijas. Novērota abu preparātu līdzvērtīga efektivitāte un nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīduma nozīmīgs pārākums attiecībā uz lietošanas pieņemamību un nevēlamajām blakusparādībām.

11. Schmidt et al. “*Picoprep-3 is a superior colonoscopy preparation to Fleet: a randomized, controlled trial comparing the two bowel preparations*” Dis Colon Rectum (2004) – randomizēts, prospektīvs, vienpusēji akls, paralēlu grupu (1:1) pētījums ar mērķi salīdzināt nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīduma (*Picoprep*) un nātrija fosfāta šķīduma (*Fleet*) efektivitāti un panesamību 400 pacientiem, kuriem nozīmēta kolonoskopija. Novērota nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīduma un nātrija fosfāta šķīduma līdzvērtīga efektivitāte attiecībā uz zarnu tīrību, kā arī nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīduma pārākums attiecībā uz preparāta panesamību un drošumu.

Informācija no vadlīnijām:

1. Latvijas Gastroenterologu asociācija, Gastroenteroloģijas atbalsta biedrība, Gremošanas slimību biedrība “*Klīniskās rekomendācijas drošai perorālo zarnu trakta tīrīšanas līdzekļu izvēlei un lietošanai pirms endoskopiskiem izmeklējumiem*” (2017):
  - rekomendē:
    - standarta tilpuma PEG preparātus (*Fortrans*) – nerada šķidruma un elektrolītu līdzsvara traucējumus, dalītā devā lietoti ir tikpat efektīvi un labāk panesami kā nedalītā devā lietoti;
    - maza tilpuma PEG kombinācijās ar papildus caurejas līdzekļiem – 2-L PEG un askorbīnskābes kombinētos preparātus (*Moviprep*) – kā vienlīdz efektīvus un ar mazāk blakusparādībām, salīdzinot ar 4-L PEG, tomēr to lietošanas laikā pacientiem nepieciešama atbilstoša hidratācija; atsevišķā pētījumā 2-L PEG un askorbīnskābes preparātam retāk novērota resnās zarnas labās puses apmierinoša tīrības pakāpe, salīdzinot ar 4-L PEG preparātu (var būt īpaši svarīgi skrīninga pacientiem);
    - perorālo sulfātu šķīdumu (*Eziclen*) – potenciāli efektīvāks par nātrija pikosulfātu/ magnija citrātu, 4-L PEG (īpaši uz resnās zarnas labās puses tīrīšanu); salīdzinoši labu drošuma profilu; piesardzīgi lietojams pacientiem ar vemšanas refleksa traucējumiem, noslieci uz regurgitāciju vai aspirāciju, gastrointestināliem hipomotilitātes traucējumiem;
    - nātrija pikosulfāta, magnija oksīda un citronskābes šķīdums (*Picoprep*) – līdzvērtīga efektivitāte, labāka panesamība, mazāk blakusparādību, salīdzinot ar PEG; mazāk efektīvs, salīdzinot ar nātrija fosfāta šķīdumu; atkarībā no dozēšanas shēmas, efektivitātes pārākums vai līdzvērtība, salīdzinot ar 2-L PEG un *Bisacodylum* kombināciju, labāka panesamība; lietojot dalītā devā, mazāk efektīvs, salīdzinot ar perorālo sulfātu šķīdumu;
  - kopumā rekomendē preparātu lietošanu dalītā devā (labāka zarnu tīrība, pacienta līdzestība, mazāk blakusparādību); rekomendāciju var neievērot ar *Moviprep*;
  - lai maksimāli mazinātu potenciālo nevēlamo blakusparādību attīstības risku, arī lai palielinātu zarnu trakta tīrīšanas efektivitāti, rekomendē individualizēt zarnu trakta sagatavošanas shēmu katram pacientam, balstoties uz pacienta anamnēzi (blakusslimības, citu medikamentu lietošana), zarnu trakta tīrīšanas preparāta efektivitāti un drošuma profilu, tādējādi nātrija pikosulfāta preparāti piesardzīgi jālieto pacientiem ar lielāku risku hipovolēmijas attīstībai (saņem lielas diurētiku devas, sastrēguma sirds mazspēja, progresējoša ciroze, hroniska nieru slimība).
2. Hassan et al. “*Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019*” Endoscopy (2019) – rekomendē liela tilpuma vai maza tilpuma PEG saturošus preparātus, tāpat kā PEG nesaturošus klīniski apstiprinātus rutīnas zarnu trakta tīrīšanas līdzekļus:
  - liela tilpuma (4-L) PEG šķīdums – līdzvērtīga terapeitiskā efektivitāte vai pārākums, salīdzinot ar 2-L PEG vai PEG nesaturošiem preparātiem, netiek rekomendēts pacientiem ar sirds mazspēju;
  - maza tilpuma PEG kombinācijās ar papildus caurejas līdzekļiem:

- 2-L PEG un askorbīnskābes šķīdums, kura terapeitiskā efektivitāte ir līdzvērtīga liela tilpuma PEG šķīdumiem un PEG nesaturošiem šķīdumiem, netiek rekomendēts pacientiem ar smagu nieru funkcijas nepietiekamību, sastrēguma sirds mazspēju, fenilketonūriju, glikozes-6-fosfāta dehidrogenāzes (G6PD) deficītu;
- citi: 2-L PEG un citronskābe, 1-L PEG un askorbīnskābe, 2-L PEG un *Bisacodylum*;
- nātrija pikosulfāta un magnija citrāta šķīdums:
  - terapeitiskā efektivitāte līdzvērtīga liela tilpuma PEG, kā arī 2-L PEG un askorbīnskābes šķīdumam;
  - netiek rekomendēts pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, hipermagniemiju, smagu nieru mazspēju, kā arī paaugstināta hipermagniemijas un rbdomiolīzes riska pacientiem;
- perorālo sulfātu šķīdums:
  - terapeitiskā efektivitāte līdzvērtīga liela tilpuma PEG, kā arī 2-L PEG un askorbīnskābes šķīdumam;
  - terapeitiskās efektivitātes pārkums, salīdzinot ar *Natrii picosulfas/ Magnesii citras* šķīdumu;
  - netiek rekomendēts pacientiem ar smagu nieru funkcijas nepietiekamību, sastrēguma sirds mazspēju vai ascītu;
- pacientiem ar elektrolītu līdzsvara traucējumu risku preparāta izvēle ir individuāla;
- perorālie nātrija fosfāta preparāti nav ieteicami rutīnas lietošanai;
- kopumā rekomendē preparātu lietošanu dalītā devā, ja kolonoskopijas procedūra tiek veikta pēcpusdienā, zarnu trakta sagatavošana tajā pašā dienā ir akceptējama kā alternatīva dalītās devas shēmai;
- pēdējās caurejas līdzekļa devas lietošanu rekomendē uzsākt piecu stundu laikā pirms kolonoskopijas un pabeigt vismaz divas stundas pirms procedūras.

Zarnu trakta sagatavošanai pirms diagnostiskām manipulācijām Latvijā ir pieejami šādi caurejas līdzekļi:

1. osmotiskas darbības caurejas līdzekļi:
  - minerālsāļu kombinācijas (ATĶ kods A06AD10) (*Eziclen*);
  - *Macrogolum* saturoši (ATĶ kods A06AD15) (*Olopeg*);
  - *Macrogolum* kombinācijas (ATĶ kods A06AD65) (*Moviprep, Fortrans*);
2. zarnu gļotādu kairinoši caurejas līdzekļi (ATĶ kods A06AB58) (*Picoprep*).

Līdz šim preparāti zarnu trakta sagatavošanai pirms diagnostiskām manipulācijām pacientiem Zāļu iegādes izdevumu kompensācijas sistēmas ietvaros netika apmaksāti. Saskaņā ar informāciju no Nacionālā veselības dienesta tīmekļa vietnes (publicēts 12.09.2019.), zāļu iegādes izdevumu kompensācijas sistēmā tiek plānots iekļaut zarnu tīrīšanas līdzekļus (pirms kolonoskopijas veikšanas) pacientiem ar zarnu audzēju. *Eziclen*, *Moviprep* un *Fortrans* ir iesniegti Nacionālajā veselības dienestā iekļaušanai Kompensējamo zāļu sarakstā.

Secinājumi pēc zāļu ārstnieciskās efektivitātes izvērtējuma:

1. Klīniskajā pētījumā pierādīta nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīduma terapeitiskās efektivitātes līdzvērtība attiecībā uz kopējo un atsevišķu zarnu segmentu iztīrīšanu, kā arī līdzvērtīgs drošuma profils un labāka panesamība, salīdzinājumā ar 2-L PEG šķīduma un *Bisacodylum* kombinācijas lietošanu pirms kolonoskopijas.
2. *Picoprep* lietots pielāgotās dozēšanas shēmā uzrādīja terapeitiskās efektivitātes pārkumu attiecībā uz kopējo un augšupejošās zarnas tīrību, salīdzinot ar *Picoprep* lietošanas iepriekšējā dienā shēmu, un neatkarīgi no lietotās dozēšanas shēmas *Picoprep* bija drošs un labi panesams.
3. Līdz šim Aģentūrā izvērtētie caurejas līdzekļi zarnu trakta tīrīšanai pirms klīniskajām procedūrām (*Moviprep, Fortrans, Eziclen*) atbilstoši zāļu aprakstam indicēti pieaugušiem

pacienti, savukārt Picoprep indicēts gan pieaugušajiem, gan pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma.

4. Gan nacionālajās, gan starptautiskajās vadlīnijās tiek rekomendēti liela tilpuma vai maza tilpuma PEG saturoši preparāti, tāpat kā PEG nesaturoši klīniski apstiprināti rutīnas zarnu trakta tīršanas līdzekļi, atsevišķi neizdalot konkrētus preparātus kā efektīvākus vai drošākus, tomēr ir norādīts uz *Natrii picosulfas/ Magnesii citras* šķīduma zemāku terapeitisko efektivitāti, salīdzinot ar perorālo sulfātu šķīdumu (*Eziclen*). Vadlīnijās tiek rekomendēti preparātus lietot dalītā devā, kā arī individualizēt zarnu trakta sagatavošanas shēmu katram pacientam, balstoties uz pacienta anamnēzi (blakusslimības, citu medikamentu lietošana), zarnu trakta tīršanas preparāta efektivitāti un drošuma profilu.

Zāļu Picoprep ekonomiskā novērtēšana veikta, pamatojoties uz Noteikumu 10.<sup>92</sup>.apakšpunktu, izvērtējot zāļu izmaksu efektivitāti Iesniegumā minētajām diagnozēm un pacientu grupai.

### Zāļu izmaksu efektivitātes novērtējums

Iesniegumā zālēm Picoprep ir norādīta kompensācijas bāzes cena EUR 9,31, kurai atbilstošā aptiekas cena ir EUR 12,63 (aprēķināta saskaņā ar Noteikumu 28.punktu).

Iesniegumam Iesniedzējs ir pievienojis dokumentu “*PICOPREP (Nātrija pikosulfāts+Magnija oksīds, vieglais+Citronskābe, bezūdens)*. Farmakoekonomiskā analīze”. Analīzē norādīts, ka:

1. Analīzes mērķis ir veikt Picoprep farmakoekonomisko analīzi, lai izvērtētu šī preparāta iekļaušanas kompensējamo medicīnisko produktu sarakstā rentabilitāti.
2. Farmakoekonomiskās analīzes veids – izmaksu minimizācija salīdzinājumā ar citiem Latvijā pieejamiem perorālo zarnu tīršanas līdzekļiem Fortrans (*Macrogolum 4000, Natrii sulfas anhydricus, Natrii hydrogencarbonas, Natrii chloridum, Kalii chloridum*) pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, Moviprep (*Macrogolum, Natrii sulfas anhydricus, Natrii chloridum, Kalii chloridum, Acidum ascorbicum, Natrii ascorbas*) pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai un Eziclen (*Natrii sulfas anhydricus, Magnesii sulfas heptahydricus, Kalii sulfas*) koncentrāts iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai.
3. Vienas procedūras izmaksas ar zālēm Picoprep ir zemākas nekā ar minētajiem zarnu tīršanas līdzekļiem.

Iesniegtā farmakoekonomiskā analīze un izmantotais analīzes veids pēc būtības atbilst Noteikumu 3.pielikumā “Zāļu ekonomiskās novērtēšanas vadlīnijas” noteiktajai metodikai.

Saskaņā ar publiski pieejamo informāciju, Nacionālajā veselības dienestā ir saņemti iesniegumi iekļaušanai Kompensējamo zāļu sarakstā šādām zālēm zarnu trakta sagatavošanai pirms diagnostiskām manipulācijām, norādot piedāvātās kompensācijas bāzes cenas – Fortrans (*Macrogolum 4000, Natrii sulfas anhydricus, Natrii hydrogencarbonas, Natrii chloridum, Kalii chloridum*) pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, Moviprep (*Macrogolum, Natrii sulfas anhydricus, Natrii chloridum, Kalii chloridum, Acidum ascorbicum, Natrii ascorbas*) pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai un Eziclen (*Natrii sulfas anhydricus, Magnesii sulfas heptahydricus, Kalii sulfas*) koncentrāts iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai (<http://vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamie-medikamenti/iesniegtie-pieteikumi-medikamentu-ieklausanai-kzs>). Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus par zarnu tīršanas līdzekļu līdzvērtīgu klīnisko efektivitāti attiecībā uz zarnu trakta tīrības pakāpi, kā arī nacionālo un starptautisko vadlīniju rekomendācijas, Aģentūrā ir veikts Picoprep un minēto līdzekļu zarnu trakta sagatavošanai pirms diagnostiskām manipulācijām izmaksu salīdzinājums.

Zemākās vienas zarnu trakta sagatavošanas procedūras izmaksas ir ar zālēm Fortrans (*Macrogolum 4000, Natrii sulfas anhydricus, Natrii hydrogencarbonas, Natrii chloridum, Kalii chloridum*) pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai (4-L PEG) – 8,89 EUR. Vienas procedūras izmaksas ar Picoprep ir 12,63 EUR.



Tā kā Picoprep izmaksas ir par 42% augstākas salīdzinājumā ar cita terapeitiskās efektivitātes ziņā līdzvērtīga zarnu trakta sagatavošanas līdzekļa izmaksām, Picoprep nav izmaksu efektīva izvēle zarnu trakta sagatavošanai pirms diagnostiskām manipulācijām.

**Slēdziens par Picoprep (*Natrii picosulfas, Magnesii oxidum leve, Acidum citricum anhydricum*) pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai salīdzinošo un izmaksu efektivitāti veselības aprūpes sistēmā**

1. Klīniskajā pētījumā pierādīta nātrija pikosulfāta/ magnija citrāta šķīduma terapeitiskās efektivitātes līdzvērtība attiecībā uz kopējo un atsevišķu zarnu segmentu iztīrīšanu, kā arī līdzvērtīgs drošuma profils un labāka panesamība, salīdzinājumā ar 2-L PEG šķīduma un *Bisacodylum* kombinācijas lietošanu pirms kolonoskopijas.
2. Klīniskajā pētījumā, salīdzinot atšķirīgas zāļu Picoprep dozēšanas shēmas, pierādīts terapeitiskās efektivitātes pārkums, lietojot preparātu atbilstoši pielāgotās dozēšanas shēmai, salīdzinājumā ar lietošanas iepriekšējā dienā shēmu, un neatkarīgi no lietotās dozēšanas shēmas zāles Picoprep bija drošas un labi panesamas.
3. Gan nacionālajās, gan starptautiskajās vadlīnijās tiek rekomendēti liela tilpuma vai maza tilpuma PEG saturoši preparāti, tāpat kā PEG nesaturoši klīniski apstiprināti rutīnas zarnu trakta tīrīšanas līdzekļi, atsevišķi neizdalot konkrētus preparātus kā efektīvākus vai drošākus, tomēr ir norādīts uz *Natrii picosulfas/ Magnesii citras* šķīduma zemāku terapeitisko efektivitāti, salīdzinot ar perorālo sulfātu šķīdumu (*Eziclen*). Vadlīnijās tiek rekomendēts preparātus lietot dalītā devā, kā arī individualizēt zarnu trakta sagatavošanas shēmu katram pacientam, balstoties uz pacienta anamnēzi (blakusslimības, citu medikamentu lietošana), zarnu trakta tīrīšanas preparāta efektivitāti un drošuma profilu.
4. Nav pieejami pārliecinoši pierādījumi par būtiski labāku efektivitāti kādam no biežāk lietotajiem zarnu trakta tīrīšanas preparātiem, līdz ar to tie visi ir uzskatāmi par izvēles līdzekļiem pacientu sagatavošanā pirms diagnostiskām manipulācijām.
5. Veicot Picoprep izmaksu salīdzinājumu ar Nacionālajā veselības dienestā iesniegtajām zālēm zarnu trakta sagatavošanai pirms diagnostiskām manipulācijām, konstatēts, ka Picoprep izmaksas ir par 42% augstākas salīdzinājumā ar cita terapeitiskās efektivitātes ziņā līdzvērtīga zarnu trakta sagatavošanas līdzekļa Fortrans (*Macrogolum 4000, Natrii sulfas anhydricus, Natrii hydrogencarbonas, Natrii chloridum, Kalii chloridum*) pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai (4-L PEG) izmaksām.
6. Līdz ar to, ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus par zarnu tīrīšanas līdzekļu līdzvērtīgu klīnisko efektivitāti attiecībā uz zarnu trakta tīrības pakāpi, kā arī nacionālo un starptautisko vadlīniju rekomendācijas, Picoprep ar piedāvāto cenu nav izmaksu efektīva izvēle zarnu trakta sagatavošanai pirms diagnostiskām manipulācijām.