



Artesunate Amivas (artezunat)

we wskazaniu:

do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej
malarii u osób dorosłych i dzieci

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 2/2023

Data ukończenia: 15.03.2023

Wykaz wybranych skrótów

ACT	terapia skojarzona oparta na artemizynie (ang. <i>Artemisinin based Combination Therapy</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AL	artemeter + lumefantryna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AS	artezunat (ang. <i>artesunate</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
bd	brak danych
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMH	Cochran–Mantel–Haenszel
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DP	dihydroartemizynina + piperachina
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAERS	System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GBD	Globalne Obciążenie Chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GCS	Glasgow Coma Score
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRP2	białko bogate w histydynę 2 (ang. <i>histidine-rich protein 2</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) wykorzystywana przez NFZ
ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 11 (ang. <i>International Classification of Diseases 11th Revision</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
i.m.	wstrzyknięcie domięśniowe (ang. <i>intramuscular</i>)
i.n.	donosowo (ang. <i>intranasal</i>)
INR	rupia indyjska
ISK	korona islandzka
ISoTM	International Society of Travel Medicine

ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
i.v. / IV	wlew dożylny, infuzja dożylna, wstrzyknięcie dożylne (ang. <i>intravenous</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAMP	izotermalna amplifikacja DNA za pośrednictwem pętli (ang. <i>Loop-Mediated Isothermal Amplification</i>)
LDH	dehydrogenazy mleczanowej (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LoA	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>limits of agreement</i>)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
N/A	nie dotyczy, niedostępne (ang. <i>not applicable, not available</i>)
NaTHNaC	National Travel Health Network and Centre
NBP	Narodowy Bank Polski
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGN	naira nigeryjska
NHS	National Health Service
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIZP-PZH-PIB	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny - Państwowy Instytut Badawczy
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORPHA	kod choroby rzadkiej
PADH	opóźniona hemoliza po podaniu artezunate (ang. <i>post-artesunate delayed haemolysis</i>)
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
pH	ilościowa skala zasadowości oraz kwasowości roztworu wodnego
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLN	złoty polski
p.o.	doustnie (ang. <i>per os</i>)
p.p.	punkt procentowy
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTMMiTIP	Polskie Towarzystwo Medycyny Morskiej, Tropikalnej i Podróży
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
QNN	chinina (ang. <i>quinine</i>)
RDT	szybki test diagnostyczny (ang. <i>rapid diagnostic test</i>)
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
Rob 2	Risk od Bias Tool 2.0
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
s.c.	wstrzyknięcie podskórne (ang. <i>subcutaneous</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)

s.l.	podjęzykowo (ang. <i>sublinguale</i>)
SM	ciężka malaria (ang. <i>severe malaria</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2022.463 tj. z dnia 25.02.2022 z późn. zm.)
UE	Unia Europejska
UGT	UDP-glukuronylotransferaza
UN	niezaspokojona potrzeba (ang. <i>unmet need</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USD	dolar amerykański
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
vs.	kontra, przeciw (łac. <i>versus</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
YLL	utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

SPIS TREŚCI

Wykaz wybranych skrótów	2
SPIS TREŚCI.....	5
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	7
1.1 Przedmiot analizy	7
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	7
1.3 Ocena populacji docelowej	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	8
1.5 Ocena siły interwencji.....	8
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	9
2 PRZEDMIOT ANALIZY	10
2.1 Informacje podstawowe	10
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwwskazania.....	11
2.2.2. Diagnostyka	11
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	13
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	13
3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	13
3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.1.3. Kryteria populacji docelowej	15
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	19
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	19
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	19
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	20
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	20
3.6 Horizon scanning.....	22
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	28
4.1 Szacowanie wielkości populacji	28
4.1.1. Opis metodyki	28
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	28
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	29
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	30
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	30
5.2 Opis badań	31
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	41
5.4 Ocena jakości badań.....	45

5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	45
5.4.2.	Opis komparatora.....	45
5.4.3.	Opis punktów końcowych.....	45
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	46
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	46
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	46
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	46
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	47
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	47
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	50
6.3	Podsumowanie siły interwencji	53
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	55
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	55
7.1.1.	Założenia	55
7.1.2.	Dane wejściowe	56
7.1.3.	Wyniki	57
7.2	Model farmakoekonomiczny	58
7.2.1.	Założenia	58
7.2.2.	Dane wejściowe	59
7.2.3.	Wyniki	59
7.3	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	60
7.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	63
7.5	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	64
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	65
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego	65
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	65
8.3	Niepewność dodatkowych danych.....	65
8.4	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	65
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	65
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	65
9	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	67
9.1	Populacja docelowa	67
9.2	Wskaźniki oceny efektywności.....	67
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne	67
10	PIŚMIENNICTWO	68
11	ZAŁĄCZNIKI	71
11.1	EPAR Artesunate Amivas – wybrane fragmenty	71
11.2	Strategie wyszukiwania	72
11.3	Diagramy selekcji publikacji	74

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Artesunate Amivas, którego substancją czynną jest artezunate, zgodnie z ChPL, wskazany jest do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci.

Zalecana dawka produktu wynosi 2,4 mg/kg mc. we wstrzyknięciu dożylnym w godzinie 0, a następnie po 12 i 24 godzinach. Po co najmniej 24 godzinach (3 dawkach) leczenia produktem Artesunate Amivas pacjenci, którzy nie tolerują leków doustnych, mogą nadal otrzymywać dożylnie dawkę 2,4 mg/kg mc. co 24 godziny (od 48 godziny po rozpoczęciu terapii).

Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest nadwrażliwość na substancję czynną, na jakikolwiek inny lek przeciw malarii zawierający artemizyninę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także jednoczesne przyjmowanie induktorów lub inhibitorów UGT.

Diagnostyka przy kwalifikacji obejmuje potwierdzenie u pacjenta malarii.

Komentarz analityków AOTMiT:

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, produkt leczniczy Artesunate Amivas nie działa na postaci przetrwalnikowe Plasmodium w formie hipnozoitu w wątrobie. W związku z tym, w przypadku malarii wywołanej przez P. vivax oraz P. ovale, po początkowym leczeniu ocenianym w raporcie produktem, terapia powinna zostać uzupełniona o lek przeciwmalaryczny wykazujący aktywność wobec postaci przetrwalnikowych Plasmodium.

Diagnostyka malarii, zgodnie z badaniem rejestracyjnym, obejmuje testy immunochromatograficzne wykrywające antygen pasożyta (białko bogate w histydynę 2 (ang. histidine-rich protein 2, HRP2) lub dehydrogenazę mleczanową (ang. lactate dehydrogenase, LDH)).

Badania antygeny w kierunku malarii P.falciparum, P.vivax, P.malariae., P.ovale są refundowane w Polsce (kod badania X23).

Dodatkowo, lekarz powinien potwierdzić rozpoznanie ciężkiej malarii (kryteria rozpoznania ciężkiej malarii zostały opisane w rozdziale 3.1.2.).

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Malaria jest chorobą wywołaną przez pierwotniaki z rodzaju *Plasmodium* – zarodźce malarii: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*. Choroba przenoszona jest przez samice komarów (rodz. *Anopheles*). Ponad 90% zachorowań ma miejsce w Afryce Subsaharyjskiej. W Polsce choroba ta nie występuje endemicznie. Najbardziej typowym objawem malarii jest szybko narastająca wysoka gorączka. Ciężka postać choroby zdefiniowana jest przez kliniczne lub laboratoryjne dowody dysfunkcji narządów.

Zgodnie z danymi GBD, zarówno szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z malarią, jak i lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z malarią wynoszą w Polsce 0 na 100 tys.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie artezunatu pozajelitowo w leczeniu ciężkiej malarii. Jako alternatywę, gdy artezunate nie jest dostępny, zaleca się stosowanie artemeteru lub chininy.

Obecnie w Polsce, zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., w ramach refundacji aptecznej refundowana jest chlorochina. Leczenie malarii w warunkach szpitalnych jest w pełni refundowane.

Oszacowane zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 3,15 dla populacji polskiej.

1.3 Ocena populacji docelowej

Średnia (wraz z 95% przedziałem ufności) zapadalności na malarię w Polsce w latach 1958 – 2022 wyniosła 0,05 (95% CI: 0,0473; 0,0586) na 100 tys. osób.

Do oszacowania liczby przypadków malarii w Polsce wykorzystano dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego oraz Głównego Urzędu Statystycznego. Na lata 2023-2027 szacowana populacja będzie wynosić ok. 20 przypadków malarii rocznie.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Artesunate Amivas – badanie SEAQUAMAT (South East Asian Chinina Artesunate Malaria Trial) oraz badanie AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial). Oba badania były badaniami randomizowanymi, dwuramiennymi. Jako komparator przyjęto terapię chininą trwającą 7 dni.

Ocena skuteczności w badaniu głównym dokonana została na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego tj.: śmiertelności z powodu ciężkiej malarii zdefiniowanej jako śmiertelność wewnątrzszpitalna oraz drugorzędowych punktów końcowych, w tym m.in. następstw neurologicznych i czasu rekonwalescencji.

1.5 Ocena siły interwencji

W badaniu rejestracyjnym SEAQUAMAT śmiertelność osób z ciężką malarią wyniosła 19,8% przy zastosowaniu artemisynonu w porównaniu do 28,1% z chininą, co stanowiło istotną statystycznie korzyść. Wskaźniki śmiertelności różniły się znacząco pomiędzy krajami. W ramieniu interwencji 40,5% pacjentów doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, w ramieniu interwencji 46,4% osób. W ramieniu interwencji oraz komparatora najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia nerek i dróg moczowych (24,4%), w tym odpowiednio 19,2% i 24,4% stanowiła niewydolność nerek.

W badaniu rejestracyjnym AQUAMAT wskaźniki zgonów w populacji ITT w obu grupach leczenia były niższe w porównaniu do tych w SEAQUAMAT, wynosząc 8,5% w grupie artemisynonu i 10,9% w grupie chininy. Stwierdzono również korzystny wpływ artemisynonu w zakresie śmiertelności wśród dzieci spełniających kryteria ciężkiej malarii. Częstość zdarzeń niepożądanych była podobna w ramieniu interwencji i komparatora. W obu ramionach najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były konwulsje (odpowiednio 10,1% w ramieniu interwencji i 8,3% w ramieniu komparatora).

Komentarz analityków AOTMiT:

Niektóre AEs, m.in. zaburzenia czynności nerek czy niedokrwistość, są również objawami malarii i ciężkiej malarii (rozdz.3.1.2), dlatego ocena związku przyczynowo-skutkowego między ich wystąpieniem, a stosowaniem ocenianej terapii jest niejednoznaczna.

1.6 Ocena ekonomiczna

Oszacowane zyskane lata życia (ang. life years gained, LYG) wynoszą 3,15 dla populacji polskiej. Obliczony na podstawie dostępnych cen leków średni koszt pełnego cyklu terapii dla ocenianej technologii wynosi [redacted]

Oszacowana wartość ICER wyniosła [redacted]

Komentarz analityków AOTMiT:

W Polsce pacjenci z malarią leczeni są w ramach hospitalizacji rozliczanej w obrębie grupy rozliczeniowej S60 Choroby zakaźne niewirusowe. Świadczenie to zostało wycenione na 2 362 pkt. co w przeliczeniu daje 3 826,44 PLN za pobyt szpitalny trwający do 24 dni (Tabela 4). Zgodnie z danymi literaturowymi, pacjent przez cały okres trwania terapii przeciwmalarycznej będzie hospitalizowany, a czas trwania hospitalizacji nie powinien być dłuższy niż 12-14 dni. W ramach świadczenia pacjent otrzymuje wymagane leki. Ze względu na to, że oszacowany koszt pełnej terapii z zastosowaniem ocenianej technologii przekracza aktualną wartość grupy JGP S60 należałoby rozważyć zwiększenie jej wyceny.

Badania rejestracyjne wskazują, że terapia ocenianą technologią powinna być uzupełniona terapią doustną obejmującą doksycyklinę i artemisynon. Natomiast, zgodnie z ChPL, po leczeniu początkowym ciężkiej malarii z użyciem artemisynonu należy zawsze przeprowadzić pełny cykl leczenia z zastosowaniem odpowiednich doustnych leków przeciwmalarycznych.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 artykuł z analizą ekonomiczną dla płatnika zambijskiego. Zgodnie z wynikami analizy podstawowej efekty zdrowotne wyniosły odpowiednio dla artemisynonu i chininy: 5,99 QALY i 5,22 QALY, natomiast ICER dla artemisynonu vs. chinina wyniósł ok. 91 USD/QALY. Analizy wykazały, że korzyści zdrowotne związane ze stosowaniem artemisynonu u dzieci z ciężką malarią są opłacalne w porównaniu ze stosowaniem chininy przy powszechnie akceptowanym progu gotowości do zapłaty. Ponadto leczenie wykazało zwiększone koszty i zwiększoną skuteczność. Jednocześnie niektóre przypadki wykazały, że leczenie

kosztuje mniej i ma większą skuteczność niż lek porównawczy. Terapia artezunatem jest wysoce opłacalnym sposobem leczenia ciężkiej malarii w Zambii i można przewidywać, że znacznie zmniejszy śmiertelność spowodowaną tą chorobą.

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Artesunate Amivas ani rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ocenianej technologii.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest niepewnością związaną z przenoszalnością wyników badania do warunków polskich i oszacowaniem wielkości populacji docelowej, jednakże ryzyko istotnego błędu w oszacowaniach jest niewielkie, ze względu na stosunkowo wysoką skuteczność udokumentowaną w postaci redukcji śmiertelności i stosunkowo niską ceną. W krajach o niższym dochodzie uznano terapię za efektywną.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Artesunate Amivas 110 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka proszku zawiera 110 mg artesunatu. Każda fiolka rozpuszczalnika do rekonstytucji zawiera 12 ml 0,3 M roztworu buforowego fosforanu sodu. Po rekonstytucji roztwór do wstrzykiwań zawiera 10 mg artesunatu na mililitr.
Substancja czynna	Artesunat
Oceniane wskazanie	Do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci. Kod ICD-10: B50 – Malaria wywołana przez <i>Plasmodium falciparum</i> B51 – Malaria wywołana przez <i>Plasmodium vivax</i> B52 – Malaria wywołana przez <i>Plasmodium malariae</i> B53 – Inna postać malarii potwierdzona parazytologicznie B54 – Malaria nieokreślona
Kryteria diagnostyczne	Testy immunochromatograficzne wykrywające antygen pasożyta
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 2,4 mg/kg mc. (0,24 ml roztworu do wstrzykiwań po rekonstytucji na kg masy ciała) we wstrzyknięciu dożylnym w godzinie 0, a następnie po 12 i 24 godzinach. Po co najmniej 24 godzinach (3 dawkach) leczenia produktem Artesunate Amivas pacjenci, którzy nie tolerują leków doustnych, mogą nadal otrzymywać dożylnie dawkę 2,4 mg/kg mc. co 24 godziny (od 48 godziny po rozpoczęciu terapii). Leczenie produktem Artesunate Amivas należy przerwać, gdy pacjent może tolerować leki doustne.
Droga podania	Wstrzyknięcie dożylnie (i.v.)
Mechanizm działania	Zasadniczo uważa się, że mechanizm działania przeciwmalarycznego artesunatu zależy od aktywacji polegającej na rozszczepieniu mostka endonadtlenkowego w cząsteczce DHA przy udziale żelaza w celu utworzenia niestabilnego organicznego wolnego rodnika, a następnie alkilacji, w czasie której wolny rodnik wiąże się z białkami zarodźca malarii, co prowadzi do zniszczenia błon komórkowych pasożyta.
Grupa ATC	P – Leki przeciw pasożytnicze, środki owadobójcze i repelenty P01 – Leki przeciw pierwotniakowe P01B – Leki przeciw zimnicze P01BE03 – Leki przeciw pierwotniacze, artemizyna i jej pochodne
Status leku sierocego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).
Data dopuszczenia do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 22.11.2021 Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/21/1582/001 EU/1/21/1582/002
Podmiot odpowiedzialny	Amivas Ireland Ltd 7 Durands Court Parnell Street Waterford Irlandia

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Artesunate Amivas, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/artesunate-amivas-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 06.02.2023 r.]

Komentarz analityków AOTMiT:

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, produkt leczniczy Artesunate Amivas nie działa na postaci przetrwalnikowe *Plasmodium* w formie hipnozoitu w wątrobie. W związku z tym, nie zapobiega on nawrotom

malarii wywołanej przez *Plasmodium vivax* lub *Plasmodium ovale*. Oznacza to, że terapia pacjentów z ciężką malarią wywołaną przez *P. vivax* lub *P. ovale* po początkowym leczeniu ocenianym w raporcie produktem, powinna zostać uzupełniona o lek przeciwmalaryczny, który wykazuje aktywność wobec postaci przetrwalnikowych *Plasmodium*.

Komentarz analityków AOTMiT:

Zarejestrowane przez EMA wskazanie dla produktu leczniczego Artesunate Amivas jest niejednoznaczne – nie określono wieku dzieci, którym dedykowany jest lek. Wobec tego można domniemywać że jest on stosowany u wszystkich dzieci od 0. do 18 roku życia. Jednakże, wg ChPL wskazano, że „nie ma danych klinicznych wystarczających do ustalenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Artesunate Amivas u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy”. Jednocześnie w głównym badaniu rejestracyjnym SEAQUAMAT w kryteriach włączenia jednoznacznie wskazano, że wiek pacjentów wynosił ≥ 2 lata, natomiast w badaniu AQUAMAT był to wiek < 15 lat.

Komentarz analityków AOTMiT:

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od wieku lub masy ciała. Z kolei wytyczne WHO¹ wskazują, że dzieci ważące < 20 kg powinny otrzymać większą dawkę artezunatu tj.: 3 mg/kg mc. niż większe dzieci i dorośli w celu zapewnienia równoważnej ekspozycji na lek.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na jakikolwiek inny lek przeciw malarii zawierający artemizyninę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: fosforan jednosodowy jednowodny, disodu fosforan dwuwodny, kwas fosforowy stężony (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH), woda do wstrzykiwań.
- Niektórych leków (induktorów UGT) nie należy przyjmować z artezunatem, ponieważ mogą one osłabić jego działanie przeciwmalaryczne. Przykładowo mogą to być następujące leki:
 - ryfampicyna (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
 - rytonawir, newirapina (leki przeciw zakażeniu HIV);
 - karbamazepina, fenytoina (stosowane w leczeniu padaczki).
- Niektóre leki (inhibitory UGT) mogą zwiększać stężenie artezunatu we krwi oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Przykładowo mogą to być następujące leki:
 - diklofenak (stosowany w leczeniu bólu lub stanu zapalnego);
 - aksytynib, wandetanib i imatynib (stosowane w leczeniu niektórych nowotworów).
- Zarówno w okresie ciąży, jak i karmienia piersią lek może być przyjmowany jedynie, gdy lekarz potwierdzi, że korzyści wynikające z jego stosowania przewyższają związane z tym ryzyko.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z ChPL diagnostyka przy kwalifikacji obejmuje potwierdzenie malarii.

Komentarz analityków AOTMiT:

Diagnostyka malarii, zgodnie z badaniami rejestracyjnymi, obejmuje testy immunochromatograficzne wykrywające antygen pasożyta (białko bogate w histydynę 2 (ang. histidine-rich protein 2, HRP2) lub dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH)).

Badania antygeny w kierunku malarii *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae.*, *P.ovale* są refundowane w Polsce (kod badania X23).²

Dodatkowo, lekarz powinien potwierdzić rozpoznanie ciężkiej malarii (kryteria rozpoznania ciężkiej malarii zostały opisane w rozdziale 3.1.2.).

¹ <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria> [data dostępu: 28.02.2023]

² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej <https://dziennikustaw.gov.pl/D2016000035701.pdf> [data dostępu: 23.02.2023]

Komentarz analityków AOTMiT:

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, dostępne z badań *in vitro* dane wskazują że stężenia artemizynonu hamujące 50% wzrostu mikroorganizmów (wartości IC50) są w dużym stopniu porównywalne w odniesieniu do *P. falciparum* oraz innych gatunków *Plasmodium*, które wywołują malarię u ludzi (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*). Jednakże pacjenci leczeni początkowo artemizynonem z powodu ciężkiej malarii wywołanej przez *P. vivax* lub *P. ovale* powinni otrzymać dodatkowo lek przeciwmalaryczny wykazujący aktywność wobec postaci przetrwalnikowych *Plasmodium*, na które oceniany w niniejszym raporcie produkt nie działa. Z tego względu, aby zapewnić pacjentowi najlepszą opiekę zdrowotną, diagnostyka powinna obejmować rozpoznanie gatunku zarodźca wywołującego chorobę.

2.2.2.2 Monitorowanie

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem:

- Występowania cech niedokrwistości hemolitycznej (przez 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia);
- Zmniejszenia liczby krwinek czerwonych oraz innych zmian we krwi m.in. liczby retikulocytów.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie produktu leczniczego Artesunate Amivas tj. do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii malaria.

W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 0 nowych przypadków, chorobowość związana z malarią wynosiła odpowiednio 0 u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 0;

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 0.

3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Definicja

Kod ICD-10:

B.50 – Malaria wywołana przez *Plasmodium falciparum*

B.51 – Malaria wywołana przez *Plasmodium vivax*

B.52 – Malaria wywołana przez *Plasmodium malariae*

B.53 – Inna postać malarii potwierdzona parazytologicznie

B.54 – Malaria nieokreślona

Kod ICD-11:

1F40 – Malaria wywołana przez *Plasmodium falciparum*

1F41 – Malaria wywołana przez *Plasmodium vivax*

1F42 – Malaria wywołana przez *Plasmodium malariae*

1F43 – Malaria wywołana przez *Plasmodium ovale*

1F44 – Inna postać malarii potwierdzona parazytologicznie

1F45 – Malaria niepotwierdzona parazytologicznie

1F4Z – Malaria nieokreślona

Kod ORPHA: 673

Malaria (zimnica) jest chorobą wywoływaną przez pierwotniaki z rodzaju *Plasmodium* – zarodźce malarii: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*. Ponadto u ludzi obserwowano zarażenia *P. cynomolgi*

w Malezji i Kambodży oraz objawowe zarażenia *P. brasilianum* w Wenezueli (2 ostatnie gatunki oraz *P. knowlesi* to zarodźce małpie). Choroba przenoszona jest przez samice komarów widliszków (rodz. *Anopheles*), które ulegają zarażeniu ssąc krew zarażonego osobnika.

Sporozycyty (zarodniki) przenoszone są z krwią m.in. do wątroby, gdzie dojrzewają lub tworzą postaci uśpione tzw. hipnozoity. Po upływie 7-14 dni (maksymalnie 4 tyg.) dojrzałe schizonty uwalniają liczne merozoity, które atakują erythrocyty. Po przekształceniu powodują one rozpad erythrocytów. Cykle te powtarzają się co ok. 48 do 72 godzin. Ciężkość przebiegu malarii zależy od stopnia inwazji erythrocytów. W przypadku zarażeń *P. ovale* i *P. vivax* do ujawnienia się choroby lub nawrotu może dojść po kilku miesiącach (a nawet latach) po uaktywnieniu się hipnozoitów w wątrobie³.

Epidemiologia

Malaria występuje w wielu regionach świata w strefie klimatu gorącego. Ponad 90% zachorowań ma miejsce w Afryce Subsaharyjskiej. W 2019 r. rozpoznano 229 mln przypadków w 87 krajach endemicznego występowania malarii. W krajach UE/Europejskiego Obszaru Gospodarczego potwierdzono w tym samym okresie 8638 przypadków malarii przywleczonych przez podróżnych⁴.

Najbardziej rozpowszechnionym na kontynencie afrykańskim jest gatunek *P. falciparum*, poza Afryką Subsaharyjską dominuje *P. vivax*⁵.

W Polsce w 2020 r. odnotowano ogółem 8 zachorowań na zimnicę, natomiast w roku 2021 liczba przypadków wyniosła 15⁶. Obliczona średnia (wraz z 95% przedziałem ufności) zapadalności na malarię w Polsce w latach 1958 – 2022 wyniosła 0,05 (95% CI: 0,0473; 0,0586) na 100 tys. osób (Tabela 6).

Rozpoznanie

Objawy malarii nie są specyficzne. Ze względu na fakt, że jest to choroba niewystępująca endemicznie w Polsce podejrzewa się ją u osób gorączkujących, powracających z regionów, w których choroba ta występuje. Zimnica w każdym przypadku powinna zostać potwierdzona poprzez wykonanie badań diagnostycznych w kierunku tej choroby.

Badania diagnostyczne identyfikujące czynnik etiologiczny⁷:

- badanie parazytologiczne rozmazów krwi włośniczkowej (cienki rozmaz, gruba kropla) barwionych metodą Giemsy;
- szybkie immunochromatograficzne testy diagnostyczne (ang. rapid diagnostic tests, RDTs);
- badania molekularne o wysokiej czułości (PCR);
- badanie metodą izotermalnej amplifikacji DNA za pośrednictwem pętli (LAMP).

Inne: zwykle obserwuje się niedokrwistość, małopłytkowość, zwiększoną aktywność ALT i AST, hiperbilirubinemię.

Wytyczne WHO⁸ wskazują, że diagnostyka oparta na technikach amplifikacji kwasów nukleinowych tj. LAMP oraz PCR nie odgrywa obecnie znaczącej roli w leczeniu malarii.

Kryteria rozpoznania ciężkiej malarii obejmują wystąpienie jednego lub więcej z poniższych⁹:

- Zaburzenia świadomości: wynik w skali Glasgow <11 u dorosłych lub wynik w skali śpiączki Blantyre'a <3 u dzieci;
- Ogólne osłabienie;
- Napady drgawkowe: więcej niż dwa napady drgawkowe w ciągu 24 godzin;
- Kwasica: deficyt zasad >8 mEq/l lub, jeśli niedostępny, stężenie wodorowęglanów w osoczu <15 mmol/l lub mleczanów w osoczu żylnym >5 mmol/l. Ciężka kwasica objawia się klinicznie jako niewydolność oddechowa – szybki, głęboki i ciężki oddech;
- Hipoglikemia: stężenie glukozy we krwi lub w osoczu <2,2 mmol/l (<40 mg/dl);

³ <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.XI.G.2.1>. [data dostępu: 07.02.2023]

⁴ <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.XI.G.2.1>. [data dostępu: 07.02.2023]

⁵ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> [data dostępu: 07.02.2023]

⁶ Czarkowski MP., Staszewska-Jakubik E., Wielgosz U., Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2021 roku, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Warszawa 2022 http://www.oid.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/Ch_2021.pdf [data dostępu: 07.02.2023]

⁷ <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.153.1.6> [08.02.2023]

⁸ <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria> [09.02.2023]

⁹ <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria> [09.02.2023]

- Hiperparazytemia: parazytemia *P. falciparum* > 10%;
- Ciężka niedokrwistość malaryczna: stężenie hemoglobiny <5 g/dl lub hematokryt <15% u dzieci <12 r.ż. (odpowiednio <7 g/dl i <20% u dorosłych) wraz z liczbą pasożytów >10 000/μl;
- Zaburzenia czynności nerek: stężenie kreatyniny w osoczu lub surowicy >265 μmol/l (3 mg/dl) lub mocznik we krwi >20 mmol/l;
- Żółtaczką: stężenie bilirubiny w osoczu lub surowicy >50 μmol/l (3 mg/dl) wraz z liczbą pasożytów >100 000/μl;
- Obrzęk płuc: potwierdzony radiologicznie lub wysycenie tlenem <92% w powietrzu pokojowym z częstością oddechów >30/min, często z wciągnięciem klatki piersiowej i trzeszczeniem podczas osłuchiwania;
- Znaczne krwawienia m.in. z nosa, miejsca wkłucia lub krwawe wymioty;
- Wstrząs:
 - wyrównany: nawrót kapilarny >3 s lub dystalne ochłodzenie kończyny dolnej
 - niewyrównany: skurczowe ciśnienie tętnicze <80 mm Hg z objawami wstrząsu

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Najbardziej typowym objawem malarii jest gorączka. Szybko narasta, jest wysoka (nawet >40°C), towarzyszą jej silne dreszcze, a chory jest niespokojny lub pobudzony. Po kilku godzinach gorączka się zmniejsza lub ustępuje, chory obficie się poci i zasypia. Epizody gorączki powtarzają się co ~48 h (*P. ovale* i *P. vivax*) do ~72 h (*P. malariae*), a w przypadku zarażenia *P. knowlesi* co 24 h. *P. falciparum* najczęściej wywołuje gorączkę ciągłą lub nieregularną.

Gorączce mogą towarzyszyć: osłabienie, biegunka, ból głowy i mięśni, kaszel, żółtaczką, nudności i wymioty. W zarażeniach *P. falciparum* progresja do ciężkiego stanu z zaburzeniami wielonarządowymi i nasiloną, ogólnoustrojową reakcją zapalną o charakterze burzy cytokinowej może nastąpić gwałtownie i w sposób nieprzewidywalny.

U osób dorosłych przebywających przez wiele lat w regionach o bardzo nasilonej transmisji *Plasmodium spp.* obserwuje się często skąpoobjawowy lub bezobjawowy przebieg zarażenia.

Śmiertelność z powodu przywleczonej malarii w Polsce w ostatnich latach wynosi ~2,6%. W inwazjach o ciężkim przebiegu śmiertelność u chorych prawidłowo leczonych sięga 20%. Trwałe następstwa narządowe malarii, najczęściej neuropsychiatryczne (m.in. zaburzenia pamięci, zaburzenia nastroju, psychozy), występują u <5% dorosłych zarażonych *P. falciparum*. Sporadycznie zdarzają się także zagrażające życiu powikłania inwazji pozostałymi gatunkami zarodźców, np. pęknięcie śledziony w przebiegu zarażenia *P. vivax*¹⁰.

Ciężka malaria występuje zazwyczaj jako następstwo opóźnionego leczenia malarii bez powikłań. Ciężka postać choroby zdefiniowana jest przez kliniczne lub laboratoryjne dowody dysfunkcji narządów. Prawie wszystkie zgony z powodu ciężkiej malarii wynikają z zakażenia *P. falciparum*, jednak zarówno *P. vivax*, jak i *P. knowlesi* także mogą powodować ciężką postać choroby¹¹.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane wskazanie leku Artesunate Amivas oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniach rejestracyjnych SEAQUAMAT (South East Asian Chinina Artesunate Malaria Trial) oraz AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial).

Tabela 2. Kryteria populacji docelowej leku Artesunate Amivas oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniach rejestracyjnych

Kryteria wg ChPL Artesunate Amivas	Kryteria kwalifikacji badań rejestracyjnych SEAQUAMAT i AQUAMAT
<p><u>Wskazanie:</u> Produkt leczniczy Artesunate Amivas jest wskazany do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci.</p> <p><u>Przeciwwskazania:</u></p>	<p>SEAQUAMAT</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥2 lata. • Pozytywny wynik testu antygenowego w kierunku <i>Plasmodium falciparum</i> (HRP2; Paracheck, Orchid Biosystems, Goa, Indie). • Potwierdzenie rozpoznania ciężkiej malarii według lekarza przyjmującego.

¹⁰ <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.153.1.6>. [data dostępu: 07.02.2023]

¹¹ <https://www.severemalaria.org/severe-malaria/severe-malaria-criteria-features-definition> [data dostępu: 08.02.2023]

Kryteria wg ChPL Artesunate Amivas	Kryteria kwalifikacji badań rejestracyjnych SEAQUAMAT i AQUAMAT
<p>Nadwrażliwość na substancję czynną, na jakkolwiek inny lek przeciw malarii zawierający artemizyninę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:</p> <ul style="list-style-type: none"> fosforan jednosodowy jednowodny; disodu fosforan dwuwodny; kwasy fosforowy, stężony (do regulacji pH); sodu wodorotlenek (do regulacji pH); woda do wstrzykiwań. 	<p><u>Kryterium wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z historią pełnego leczenia chininą (40 mg/kg w pierwszym dniu i 30 mg/kg w każdym kolejnym dniu) lub pochodną artemizyny przez ponad 24 godziny przed przyjęciem. Alergia na jedną z pochodnych artemizyny lub chininę. <p>AQUAMAT</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek <15 lat. Pozytywny wynk szybkiego testu diagnostycznego w kierunku <i>Plasmodium falciparum</i> LDH (Optimal, Diamed, Cressier, Switzerland). Potwierdzenie rozpoznania ciężkiej malarii według lekarza przyjmującego. <p><u>Kryterium wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z historią pełnego leczenia pozajelitową chininą lub pochodną artemizyny przez ponad 24 godziny przed przyjęciem.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

ChPL Artesunate Amivas, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/artesunate-amivas-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 07.02.2023]

EPAR produktu leczniczego Artesunate Amivas, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/artesunate-amivas-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 07.02.2023]

Dondorp A. et al., South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):717-25. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673605671760?token=45C7B7B93F31D6945DFB0F3758168F7F8F55DFDBD52134EE8505352290B9BDAE30ED1908E0F0A795399F0BC0FE857F8A&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230207133101> [data dostępu: 07.02.2023]

Dondorp AM. et al., AQUAMAT group. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1647-57. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61924-1. Epub 2010 Nov 7. Erratum in: *Lancet*. 2011 Jan 8;377(9760):126. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673610619241?token=BB096E4809113747385A177C3D0879222E9CC1265D267B094DC236B038FC494EA9D9BC22A25BDBE8097C79520C908E02&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230207133322> [data dostępu: 07.02.2023]

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- World Health Organization (WHO): <https://www.who.int/>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): <https://www.cdc.gov/>
- Polskie Towarzystwo Medycyny Morskiej, Tropikalnej i Podróży (PTMMiTIP): <https://ptmmtp.pl/>
- International Society of Travel Medicine (ISoTM): <https://www.istm.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>
- National Health Service (NHS): <https://www.nhs.uk/>
- National Travel Health Network and Centre (NaTHNaC): <http://nathnac.net/>

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie wolnotekstowe przy zastosowaniu słów kluczowych: malaria, guidelines, treatment, w wyszukiwarce internetowej Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.02.2022 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>World Health Organization WHO 2022 Świat Źródło: https://www.who.int/publications/item/guidelines-for-malaria</p>	<p>5.5 Leczenie ciężkiej malarii</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się leczenie dorosłych i dzieci z ciężką malarią (w tym niemowląt, kobiet w ciąży we wszystkich trymestrach i kobiet karmiących) artezunatem podawanym dożylnie lub domięśniowo przez co najmniej 24 h i do czasu, gdy mogą zacząć przyjmować leki doustne. Gdy pacjent otrzymał co najmniej 24 h terapii pozajelitowej i może tolerować leczenie doustne, należy zakończyć leczenie 3-dniowym ACT. [Silne zalecenie, wysoka jakość dowodów] Dzieci wagi < 20 kg powinny otrzymać większą dawkę artezunatu (3 mg/kg mc. na dawkę) niż większe dzieci i dorośli (2,4 mg/kg mc. na dawkę), aby zapewnić równoważną ekspozycję na lek. [Silne zalecenie] Jeśli artezunat nie jest dostępny, w leczeniu dzieci i dorosłych z ciężką malarią należy stosować artemeter zamiast chininy. [Zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości]

	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku, gdy całkowite wyleczenie ciężkiej malarii nie jest możliwe, ale dostępne są zastrzyki, należy podać dorosłym i dzieciom pojedynczą domięśniową dawkę artezunatu i skierować do odpowiedniej placówki w celu dalszej opieki. [Deklaracja dobrej praktyki] • Jeśli artezunat domięśniowy nie jest dostępny, należy zastosować artemeter domięśniowy lub, jeśli nie jest on dostępny, zastosować chininę domięśniową. Jeśli nie jest dostępny artezunat w postaci iniekcji domięśniowej, należy podać dzieciom < 6 lat pojedynczą dawkę doodbytniczą (10mg/kg masy ciała) artezunatu i natychmiast skierować je do odpowiedniej placówki w celu zapewnienia dalszej opieki. Nie należy stosować artezunatu doodbytniczo u starszych dzieci i dorosłych. [Deklaracja dobrej praktyki]
<p>Centers for Disease Control and Prevention CDC 2022 USA Źródło: https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/treatment.html https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians1.html</p>	<p>Leczenie ciężkiej malarii: Pacjenci z ciężką malarią, niezależnie od gatunku zakażającego, powinni być leczeni dożylnym (IV) artezunatem. Klinicyści w szpitalach, w których artezunian dożylny nie jest dostępny, powinni rozważyć tymczasowe leczenie skutecznym doustnym lekiem przeciwmalarycznym, jednocześnie uzyskując artezunian dożylny ze źródła komercyjnego. Jeśli pacjent nie toleruje leków doustnych, klinicyści będą musieli rozważyć alternatywne sposoby podawania leków doustnych w oczekiwaniu na artezunat dożylny.</p> <p>Korzystnym środkiem przeciwmalarycznym do tymczasowego leczenia doustnego jest artemeter-lumefantryna (Coartem®) ze względu na jego szybki początek działania. Inne opcje doustne obejmują atowakwon-proguanil (Malarone™), chininę i meflochinę. Podawane dożylnie lub doustnie klindamycyna i tetracykliny, takie jak doksycyklina, nie są odpowiednie do leczenia tymczasowego. Leki te są wolno działającymi lekami przeciwmalarycznymi, które zaczną działać dopiero po 24 godzinach i nie są skutecznymi lekami przeciwmalarycznymi w leczeniu ciężkiej malarii, gdy są stosowane samodzielnie. Podobnie jak w przypadku każdego leczenia malarii, schemat tymczasowy nie powinien obejmować leków stosowanych w profilaktyce chemicznej, jeśli to możliwe.</p> <p>Kiedy dożylny artezunat zostanie dostarczony, natychmiast odstaw lek doustny i rozpocznij leczenie pozajelitowe. Każda dawka artezunianu podawanego dożylnie wynosi 2,4 mg/kg. Dawkę artezunatu dożylnego należy podać w 0, 12 i 24 godzinie.</p> <p>Po zakończeniu początkowego cyklu artezunatu dożylnego, jeśli gęstość pasożytów wynosi $\leq 1\%$ (oceniana na podstawie cienkiego rozmazu krwi pobranego 4 godziny po ostatniej dawce artezunatu dożylnego) i pacjent toleruje leczenie doustne, należy przeprowadzić pełny cykl leczenia uzupełniającego zgodnie z zalecanym kolejnym schematem. Artemeter-lumefantryna (Coartem®) jest preferowaną opcją kontynuacji leczenia, ale odpowiednimi alternatywami są także atowakwon-proguanil (Malarone™), chinina plus doksycyklina lub klindamycyna lub meflochina. Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich neuropsychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w dawkach leczniczych, meflochinę należy stosować tylko wtedy, gdy inne opcje nie są dostępne. Jeśli pacjent otrzymał leczenie doustne przed podaniem artezunatu dożylnie, ten sam lek można zastosować jako leczenie uzupełniające, ale wymagany jest pełny schemat. Podobnie jak w przypadku każdego leczenia malarii, wybór schematu nie powinien obejmować leków stosowanych w profilaktyce chemicznej.</p> <p>Jeśli po podaniu trzeciej dawki artezunatu dożylnie zagęszczenie pasożytów u pacjenta wynosi $> 1\%$, należy kontynuować leczenie artezunatem dożylnym zalecaną dawką raz dziennie przez maksymalnie 7 dni, aż zagęszczenie pasożytów wyniesie $\leq 1\%$. Dawki podane w 0, 12 i 24 godzinie liczą się jako jeden dzień, co oznacza do sześciu dodatkowych dni. Klinicyści powinni rozpocząć pełny cykl doustnego leczenia uzupełniającego jak powyżej, gdy gęstość pasożytów $\leq 1\%$ i pacjent jest w stanie tolerować leki doustne. Klinicyści mogą rozważyć umieszczenie sondy nosowo-żołądkowej lub zastosowanie leków przeciwwymiotnych w celu ułatwienia podawania leku doustnie.</p> <p>W przypadku pacjentów z gęstością pasożytów $\leq 1\%$, którzy nadal nie tolerują leków doustnych po zakończeniu leczenia artezunatem dożylnym, lekarze mogą kontynuować artezunat dożylny, w dawce jednej dziennie, nie przekraczającej łącznie siedmiu dni.</p> <p>CDC nie zaleca już stosowania transfuzji wymiennej jako procedury wspomagającej w leczeniu ciężkiej malarii.</p>
<p>NHS University College London Hospitals NHS UCLH 2016 Anglia Źródło: https://www.uclh.nhs.uk/our-services/find-service/tropical-and-infectious-diseases/htd-guidelines https://www.uclh.nhs.uk/download/file/view/11052/7054</p>	<p>11.0 Leczenie farmakologiczne ciężkiej malarii wywołana <i>P. falciparum</i> Zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie terapii lekami przeciwmalarycznymi - artezunatem, jeśli jest dostępny. Chinina jest alternatywą, jeśli artezunat nie jest dostępny. Jeśli leczenie pozajelitowe nie jest natychmiast dostępne należy rozpocząć leczenie doustne, czekając na jego dostępność.</p> <p>Artezunat jest lekiem z wyboru dla wszystkich pacjentów z ciężką malarią: ma szybki wpływ na usuwanie pasożytów i wykazano, że zmniejsza śmiertelność w porównaniu z chininą.</p> <p>Transfuzja wymienna nie jest już zalecana.</p>
<p>Kenya Ministry of Public Health and Sanitation 2016 Kenia Źródło: https://pdf.usaid.gov/pdf/docs/PA00N1G9.pdf</p>	<p>6.3. Leczenie ciężkiej malarii Zalecanym sposobem leczenia ciężkiej malarii jest artezunat podawany pozajelitowo. Preferowaną drogą podawania jest dożylna (IV). Jednak podanie domięśniowe (IM) może być stosowane jako alternatywa, gdy droga dożylna nie jest możliwa. W przypadku braku artezunatu należy podać pozajelitowo chininę lub artemeter domięśniowo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arteszunat należy podawać w następujący sposób: dzieciom o masie ciała poniżej 20 kg podawać 3,0 ml/kg; pacjentom o masie ciała powyżej 20 kg podawać 2,4 ml/kg.

	<ul style="list-style-type: none"> • Artemeter podaje się domięśniowo w dawce wysycającej 3,2 mg/kg IM stat, następnie 1,6 mg/kg IM dziennie, aż pacjent będzie tolerował leki doustne (maksymalnie 7 dni). Następnie podaje się pełny schemat artemeteru-lumefantryny. • Chininę należy podawać dożylnie kroplówką w dawce nasycającej 20 mg/kg masy ciała w 15 ml/kg 5% dekstrozy lub normalnej soli fizjologicznej przez 4 godziny, po 8 godzinach od rozpoczęcia dawki początkowej chininy podać 10 mg/kg w 10 ml/kg roztworu izotonicznego (5% dekstroza lub sól fizjologiczna) tak, aby nie przekraczać 5 mg soli/kg masy ciała na godzinę. Należy powtarzać infuzję 10 mg/kg chininy co 8 godzin, aż pacjent będzie mógł przyjmować leki doustnie. Następnie należy podać pełny schemat artemeteru-lumefantryny (AL). Alternatywnie można podawać doustnie chininę w dawce 10 mg/kg co 8 godzin, co daje łącznie (pozajelitowo + doustnie) 7 dni (u dorosłych w połączeniu z klindamycyną lub doksycykliną). W przypadku braku artemizyniny lub chininy do wstrzykiwań pacjentom, zwłaszcza dzieciom z ciężką malarią, które są w stanie tolerować doustnie, należy podać AL lub inny dostępny ACT w celu rozpoczęcia leczenia. Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować leków doustnie, do podania AL. należy zastosować sondę nosowo-żołądkową. W przypadku ciężkiej postaci malarii wywołanej przez <i>P. vivax</i>, po zakończeniu leczenia należy podać pełną dawkę prymachiny w celu oczyszczenia wątroby. <p>6.5. Przedszpitalne postępowanie w ciężkiej malarii</p> <p>W przypadku rozpoznania ciężkiej malarii należy rozpocząć leczenie przed skierowaniem do szpitala w placówce obwodowej, stosując artezunat domięśniowo lub artezunat doodbytniczy. W przypadku braku artezunatu należy zastosować artemeter domięśniowo. Należy dołożyć wszelkich starań, aby przenieść pacjenta do ośrodka, w którym istnieje wiedza specjalistyczna i infrastruktura do odpowiedniego leczenia ciężkiej postaci malarii.</p>
--	---

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie wytycznych wymienionych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

Wszystkie odszukane wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie artezunatu pozajelitowo w leczeniu ciężkiej malarii. Jako alternatywę, gdy artezunat nie jest dostępny, zaleca się stosowanie artemeteru lub chininy. Wytyczne CDC jako alternatywę dodatkowo przedstawiają kombinację atowakwon+proguani oraz meflochinę.

W celu zakończenia pełnego cyklu leczenia WHO zaleca, aby po co najmniej 24 h terapii pozajelitowej - gdy pacjent może zacząć przyjmować leczenie doustne, dopełnić leczenie 3-dniowym ACT. CDC wskazuje, aby po zakończeniu początkowego cyklu artezunatem dożylnie (gdy pacjent toleruje leczenie doustne) podawać schemat artemeter-lumefantryna, atowakwon-proguanil, chinina plus doksycyklina lub klindamycyna lub meflochina.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Zarówno produkt leczniczy Artesunate Amivas, jak i substancja czynna artezunat nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Ponadto, nie odnaleziono żadnych Rekomendacji Agencji dotyczących rozpatrywanego wskazania tj.: do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - chinina;
 - pochodne artemizyny (artemeter, artezunat).
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - artezunat;
 - artemeter;
 - chinina.
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego i odnalezionych badań klinicznych komparatorem dla artezunatu była chinina. W badaniach rejestracyjnych SEAQUAMAT oraz AQUAMAT ramię kontrolne stanowiła chinina.

Spośród zalecanych ww. opcji terapeutycznych, wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022¹² we wskazaniu: malaria refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: brak;
- w refundacji aptecznej: brak.

Jednocześnie w ramach refundacji aptecznej w ramach grupy limitowej 192.0, Leki przeciwmalaryczne – chlorochina do poziomu odpłatności 30%, refundowana jest następująca substancja czynna:

- *chloroquinum*.

Zgodnie z Ustawą o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, w celu zapobiegania szerszeniu się zakażeń i chorób zakaźnych, osoby z chorobą zakaźną albo osoby podejrzane o zachorowanie na chorobę zakaźną mogą podlegać obowiązkowej hospitalizacji, izolacji lub izolacji w warunkach domowych. Wśród chorób zakaźnych ujętych w Wykazie zakażeń i chorób zakaźnych, stanowiącym załącznik do ww. Ustawy, znajduje się malaria (zimnica).¹³

Leczenie malarii w warunkach szpitalnych jest w pełni refundowane. Leki przeciwzimmnicze (przeciwmalaryczne) i leki działające na inne pierwotniaki krwi są określone jako świadczenie scharakteryzowane rozpoznaniem (kod

¹² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [data dostępu: 10.02.2023]

¹³ Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20220001657/U/D20221657Lj.pdf> [data dostępu: 22.02.2023]

T37.2) w Wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego¹⁴. Wartość punktową hospitalizacji przedstawia Tabela 4.

Tabela 4. Produkty rozliczeniowe dedykowane leczeniu malarii

Kod grupy	S60	-
Kod produktu	5.51.01.0016060	5.52.01.0001364
Nazwa produktu rozliczeniowego	Choroby zakaźne niewirusowe	Przymusowa hospitalizacja zgodnie z art. 34 ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi
Wartość punktowa*	2 362**	2 596
Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja	24	-
Wartość punktowa hospitalizacji dzień przyjęcia = dzień wypisu - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	1 182	-
Wartość punktowa hospitalizacji 1-dniowej - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	1 575	-
Wartość punktowa hospitalizacji 2-dniowej - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	1 969	-
Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą - typ umowy hospitalizacja	177	-
Uwagi	-	wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego zgodnie z art. 34 ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z 2020 r. poz. 1845, z późn. zm.)

* Wartość punktowa: 1 pkt. = 1,62 zł

** Liczba dni pobytu finansowana grupą: 24 dni.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

Załącznik k 1 i 2 do Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające Zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują stosowanie artezunatu pozajelitowo w leczeniu ciężkiej malarii. W sytuacji gdy artezunat jest niedostępny jako alternatywę zaleca się stosowanie artemeteru lub chininy. Chinina została zastosowana w ramieniu kontrolnym badań rejestracyjnych.

Wg Obwieszczenia, żaden z powyższych leków nie jest refundowany. Natomiast refundowanym lekiem przeciwmalarycznym w refundacji aptecznej jest chlorochina (*chloroquinum*). Leczenie malarii w warunkach szpitalnych jest w pełni refundowane.

Chinina była głównym lekiem przeciwmalarycznym do lat 40. XX wieku, aż do czasu wprowadzenia chlorochiny. Od tego czasu chlorochina, która jest syntetycznym uproszczonym analogiem chininy, wyeliminowała chininę z terapii przeciwmalarycznej¹⁵.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Malaria (zimnica) jest chorobą wywoływaną przez pierwotniaki z rodzaju Plasmodium – zarodźce malarii: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*. Choroba przenoszona jest przez komary (*Anopheles*), które ulegają zarażeniu ssąc krew zarażonej osoby lub makaka. Malaria występuje w wielu regionach świata w strefie klimatu gorącego. Ponad 90% zachorowań ma miejsce w Afryce Subsaharyjskiej. W 2019 r. rozpoznano 229 mln przypadków w 87 krajach endemicznego występowania malarii. W Polsce w 2020 r. odnotowano ogółem 8 zachorowań na zimnicę, natomiast w roku 2021 liczba przypadków wyniosła 15. Objawy malarii nie są specyficzne. Ze względu na fakt, że jest to choroba niewystępująca endemicznie w Polsce podejrzewa się ją u osób gorączkujących, powracających z regionów, w których choroba ta występuje. Ciężka malaria występuje zazwyczaj jako następstwo opóźnionego leczenia malarii bez powikłań.

Zgodnie z danymi GBD, zarówno szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z malarią, jak i lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z malarią wynoszą w Polsce 0 na 100 tys.

¹⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 31 grudnia 2020 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000290/O/D20210290.pdf> [data dostępu: 23.02.2023]

¹⁵ Kacprzak K., Czarnecki P., alkaloidy kory chinowej – małe cząsteczki, które wiele mogą, *Wiadomości chemiczne* 2013, 67, 5-6

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują stosowanie artezunatu pozajelitowo w leczeniu ciężkiej malarii. W sytuacji gdy artezunat jest niedostępny jako alternatywę zaleca się stosowanie artemeteru lub chininy.

Obecnie w Polsce, zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., w ramach refundacji aptecznej refundowana jest chlorochina. Leczenie malarii w warunkach szpitalnych jest w pełni refundowane.

Oszacowano niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 3,15 dla populacji polskiej.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 07.02.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „malaria”. W poniższej tabeli przedstawiono otrzymane wyniki wyszukiwania.

Tabela 5. Monitorowanie horyzontu (produkty w fazie przygotowania, ang. *product pipeline*) - wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu malaria.

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
TP-05	lotilaner	Tarsus Pharmaceuticals Inc.	Receptor GABA-A	Mała cząsteczka	Przedkliniczna	N/A	N/A	p.o.	
ACT-840		Johnson & Johnson	Zarodziec (Plasmodium)	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	p.o.	
Acticlate	Hyklian doksycykliny USP	Almirall SA	Synteza białek/rybosom bakteryjny	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	07.2014	p.o.	
AGS-v		Imutex Limited	Układ odpornościowy/antygeny wirusowe	szczepionka	I	13%	N/A	i.m.	
AGS-v PLUS		Imutex Limited	Układ odpornościowy/antygeny wirusowe/vira	szczepionka	I	13%	N/A	s.c.	
AnAPN1 Malaria Program (IDRI/UF)		Infectious Disease Research Institute	Układ odpornościowy/Aminopeptydaza N (aminopeptydaza alanylowa, CD13)	szczepionka	Zawieszony	N/A	N/A		
Arakoda	Bursztynian tafenochniny	60° Pharmaceuticals, LLC	Synteza DNA/zarodziec (Plasmodium)	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	08.2018	p.o.	
Artemisone		Artemis Therapeutics, Inc.	Reaktywne formy tlenu/wolne rodniki/ Zarodziec (Plasmodium)	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	i.v, p.o.	
Artesunate	artezunat	Amivas, LLC	Reaktywne formy tlenu/wolne rodniki/ Mitochondrialny łańcuch transportu elektronów	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	05.2020	i.v.	31.03.2023
ArTiMist	artemeter	LondonPharma Ltd.	Reaktywne formy tlenu/wolne rodniki/ Mitochondrialny łańcuch transportu elektronów	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	s.l. lub przez słuzówkę jamy ustnej	
BNT-165		BioNTech SE	ang. <i>circumsporozoite protein (CSP)</i>	szczepionka	I	13%	N/A		
BWV-302		Blue Water Vaccines, Inc.	nieznany	szczepionka	Przedkliniczna	N/A	N/A		
Coartem	Artemeter/lumefantryna	Novartis AG	Reaktywne formy tlenu/wolne rodniki/ Mitochondrialny łańcuch transportu elektronów	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	04.2009	p.o.	31.12.2023

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
Dacart		GSK plc	Reduktaza dihydrofolianowa (DHFR)/Reaktywne formy tlenu/Wolne rodniki/syntetaza dihydropteroanowa (DHPS)/Mitochondrialny łańcuch transportu elektronów	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	p.o.	
Daraprim	pirymetamina	Vyera Pharmaceuticals, LLC	Sytetaza tymidylanowa/reduktaza dihydrofolianowa (DHFR)/Toxoplasma gondii	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	01.1953	p.o.	
Defensin-Mimetic Antimicrobial		Innovation Pharmaceuticals Inc.	Błona komórkowa	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A		
DepoVax-Malaria		IMV Inc.	Układ odpornościowy/nieznany	szczepionka	Zawieszony	N/A	N/A		
DP-460		D-Pharm Ltd.	Jony metali (np. Ca ²⁺ , Cu ²⁺ , Zn ²⁺ oraz Fe ^{2/3+})	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A		
DP-b99		D-Pharm Ltd.	Jony metali (np. Ca ²⁺ , Cu ²⁺ , Zn ²⁺ oraz Fe ^{2/3+})	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	i.v.	
DSM265		Medicines for Malaria Venture	Dehydrogenaza dihydroorotanowa (DHODH)	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	p.o.	
DSP-0546E		Sumitomo Pharma Co., Ltd.	Toll-podobny receptor 7 (TLR7)	białko	Przedkliniczna	N/A	N/A		
ELQ300		Medicines for Malaria Venture	Nie określono	Nie określono	Zawieszony	N/A	N/A		
Eurartesim		Alfasigma S.p.A.	Reaktywne formy tlenu/wolne rodniki/Zarodziec (Plasmodium)	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	p.o.	
Ferroquine		Sanofi	hemozoina	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	p.o.	
GA1 NP-MAL		GlobalAcorn	Nie określono	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A		
GA2 NM-MAL		GlobalAcorn	Nie określono	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A		
Ganaplacide + Lumefantrine (Combination)		Novartis AG	Zarodziec (Plasmodium)	Mała cząsteczka	Przedkliniczna	N/A	N/A	p.o.	31.12.2023
Garsun	artezunat	Shanghai Fosun Pharmaceutical (Group) Co., Ltd.	Reaktywne formy tlenu/wolne rodniki/ Mitochondrialny łańcuch transportu elektronów	Mała cząsteczka	Zatwierdzony w innych krajach niż USA/UE	N/A	N/A	i.v.	
GEN-005		Genocea Biosciences, Inc.	Układ odpornościowy/ Zarodziec (Plasmodium)	szczepionka	Zawieszony	N/A	N/A		
GSK3772701		GSK plc	nieznany	Nie określono	I	13%	N/A		
IgM/IgA Antibody Program (IGM)		IGM Biosciences, Inc.	ang. <i>circumsporozoite protein (CSP)</i>	Przeciwciało monoklonalne	Przedkliniczna	N/A	N/A		
Immunitin	ang. 16a-bromoepiandrosterone hemihydrate	Harbor BioSciences, Inc.	Receptory androgenowe	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A		

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
IMX313 Malaria Program		Imaxio SA	Zarodziec (Plasmodium)	szczepionka	I	13%	N/A		
INE-963		Novartis AG	Nieznany	Nie określono	I	13%	N/A		
KAE609	ang. <i>cipargamin</i>	Novartis AG	Synteza białek	Mała cząsteczka	II	23%	N/A	p.o.	01.01.2024-31.12.2024
KAF156	ang. <i>ganaplacide</i>	Novartis AG	Zarodziec (Plasmodium)	Mała cząsteczka	IIb	25%	N/A	p.o.	31.12.2023
Kaletra	Lopinawir i ritonawir	AbbVie Inc.	Proteaza HIV-1/cytochrom p450	Mała cząsteczka	Badanie zainicjowane	N/A	N/A	p.o.	
Krintafel	Bursztynian tafenochiny	GSK plc	Synteza DNA/ Zarodziec (Plasmodium)	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	07.2018	p.o.	
LJPC-0118	artezunat	La Jolla Pharmaceutical Company	Reaktywne formy tlenu/wolne rodniki/ Mitochondrialny łańcuch transportu elektronów	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	i.v.	
LYN-163	iwermektyna	Lyndra Therapeutics	nieznany	Mała cząsteczka	I	13%	N/A	p.o.	
M5717		Merck KGaA	Synteza białek/ Zarodziec (Plasmodium)/ Eukaryotic Elongation Factor 2 (eEF2)	Mała cząsteczka	I	13%	N/A		
Malaria Transmission-Blocking Vaccine		Mymetics Corporation	Układ odpornościowy/Toll-podobny receptor 4 (TLR4)/Toll-podobny receptor 8 (TLR8)	szczepionka	I	13%	N/A	i.v.	
Malaria Vaccine (Aduro/Protein Potential)		Chinook Therapeutics, Inc.	Zarodziec (Plasmodium)	szczepionka	Zawieszony	N/A	N/A		
Malaria Vaccine (CRXL)		Johnson & Johnson	Układ odpornościowy/Zarodziec (Plasmodium)	szczepionka	Zawieszony	N/A	N/A		
Malaria Vaccine (GNVC), NMRC-M3V-Ad-PfCA		Precigen, Inc.	Układ odpornościowy/Zarodziec (Plasmodium)	szczepionka	Zawieszony	N/A	N/A	i.m.	
Malaria Vaccine (Liquidia)		Liquidia Corp.	Układ odpornościowy	szczepionka	Zawieszony	N/A	N/A		
Malaria Vaccine (Lumen)		Lumen Bioscience, Inc.	Układ odpornościowy	szczepionka	Przedkliniczna	N/A	N/A	p.o. lub i.n.	
Malaria Vaccine (Okairos)		GSK plc	Układ odpornościowy	szczepionka	II	23%	N/A		
Malaria Vaccine (Osivax)		Osivax	Układ odpornościowy/Zarodziec (Plasmodium)/ komórki dendrytyczne	szczepionka	I	13%	N/A		
Malaria Vaccine (PfPEBS)		Vac-4-All	Układ odpornościowy/Zarodziec (Plasmodium)	Białko	Rozwój poza granicami USA	N/A	N/A		
Malarone	Atowakwon i chlorowoderek proguanilu	GSK plc	Reduktaza dihydrofolianowa/ Mitochondrialny łańcuch transportu elektronów	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	07.2000	p.o.	

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
MAV-12		Inovio Pharmaceuticals, Inc.	Układ odpornościowy/Zarodziec (Plasmodium)	Inny kwas nukleinowy	Zawieszony	N/A	N/A		
MaX-04		EpimedX LLC	nieznany	Nie określono	Zawieszony	N/A	N/A		
MMV-1581373		Novartis AG	Nie określony	Nie określono	Przedkliniczna	0%	N/A		
MMV253		Zydus Lifesciences Limited	Syntaza ATP	Mała cząsteczka	Przedkliniczna	N/A	N/A	p.o.	
Mosquirix (with MPL adjuvant)		GSK plc	Układ odpornościowy/Zarodziec (Plasmodium)	szczepionka	II	23%	N/A	i.m.	30.06.2023
MVA-VLP Malaria Vaccine		GeoVax Labs, Inc.	Układ odpornościowy	szczepionka	Przedkliniczna	N/A	N/A	i.v.	
Nuartez		Alfasigma S.p.A.	Reaktywne formy tlenu/wolne rodniki/ Mitochondrialny łańcuch transportu elektronów	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	i.v.	
OZ439	artefenomel	Medicines for Malaria Venture	Zarodziec (Plasmodium)	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	p.o.	
OZ439/Ferroquine		Medicines for Malaria Venture	Hemozoina/ Zarodziec (Plasmodium)	Mała cząsteczka	IIb	23%	N/A	p.o.	
OZ439/Piperazine		Sanofi	plazminogen	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	p.o.	
Pafuramidine maleate		Immtech Pharmaceuticals, Inc.	mitochondria	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	p.o.	
Parasitic Disease Program (Kainomyx/Cytokinetics)		Kainomyx, Inc.	Tubulina pasożytnicza	Mała cząsteczka	Przedkliniczna	N/A	N/A		
PfRipr5 Malaria Vaccine		Sumitomo Pharma Co., Ltd.	Zarodziec (Plasmodium)	szczepionka	Zawieszony	N/A	N/A		
Pfs25 VLP		iBio, Inc.	Układ odpornościowy/Zarodziec (Plasmodium)	szczepionka	Zawieszony	N/A	N/A		
PfSPZ Vaccine		Sanaria Inc.	Układ odpornościowy/Zarodziec (Plasmodium)/receptor T-komórkowy (TCR)/Interferon-gamma (IFN-g)/ Interferon typu II	szczepionka	II	26%	N/A		
PfSPZ-CVac		Sanaria Inc.	Układ odpornościowy/Zarodziec (Plasmodium)	szczepionka	II	23%	N/A		
PfSPZ-LARC		Sanaria Inc.	Układ odpornościowy/Zarodziec (Plasmodium)	szczepionka	Przedkliniczna	N/A	N/A		31.03.2023
Plaquenil	Siarczan hydroksychlorochiny	Sanofi	Zarodziec (Plasmodium)	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	04.1955	p.o.	

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
Pyramax	Pironarydyna/artezunat	Shin Poong Pharm Co., Ltd.	Homeostaza redoks/ ang. <i>heme processing</i>	Mała cząsteczka	Zatwierdzony w innych krajach niż USA/UE	N/A	N/A	p.o.	
Qualaquin	Siarczan chininy	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	nieznany	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	08.2005	p.o.	
R21		Serum Institute of India Pvt. Ltd.	Układ odpornościowy/Zarodziec (Plasmodium)	szczepionka	Rozwój poza granicami USA	N/A	N/A	i.m.	
Restanza	cetromycyna	Advanced Life Sciences Holdings, Inc.	Synteza białek/ rybosom bakteryjny	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	p.o. lub i.v.	
RNActive Prophylactic Vaccine		CureVac NV	Układ odpornościowy	mRNA	Przedkliniczna	N/A	N/A		
RS(+) mefloquine		Treague Ltd.	Interleukina-2 (IL-2)/limfocyty/interleukina-8 (IL-8)	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	p.o.	
RVX1001		Rational Vaccines, Inc.	nieznany	szczepionka	Przedkliniczna	N/A	N/A	i.m.	
SAR97276	albitiazolium	Sanofi	Biosynteza fosfolipidów	Nie określono	Zawieszony	N/A	N/A	i.m. lub i.v.	
Sevuparin	Sewuparyna sodowa	Modus Therapeutics AB	Trombina (czynnik krzepnięcia IIa)/czynnik krzepnięcia X, selektywny	Węglowodan, glikoproteina lub glikopeptyd	Zawieszony	N/A	N/A	i.v. lub s.c.	
SJ733		Eisai Co., Ltd.	Zarodziec (Plasmodium)	Mała cząsteczka	I	13%	N/A	p.o.	
SVP Malaria		Selecta Biosciences, Inc.	Układ odpornościowy/Zarodziec (Plasmodium)	szczepionka	Zawieszony	N/A	N/A		
SynCon Malaria Vaccine Program (Inovio/Wistar)		Inovio Pharmaceuticals, Inc.	Układ odpornościowy	szczepionka	Zawieszony	N/A	N/A		
Synriam	Maleinian asterolanu/fosforan piperachiny	Sun Pharmaceutical Industries Ltd.	Homeostaza redoks/ ang. <i>heme processing</i>	Mała cząsteczka	Zatwierdzony w innych krajach niż USA/UE	N/A	N/A	p.o.	
TMX-201		Telomedix SA	Toll-podobny receptor 7 (TLR7)	szczepionka	Zawieszony	N/A	N/A		
Vaxfectin (Malaria)		Cyvax, Inc.	Układ odpornościowy/Zarodziec (Plasmodium)	szczepionka	Zawieszony	N/A	N/A		
Vibramycin	Doksycyklina/ang. doxycycline calcium /hyklan doksycykliny	Pfizer Inc.	Synteza białek/rybosom bakteryjny	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	12.1992	p.o.	
VLPM01		VLP Therapeutics, LLC.	Układ odpornościowy/ antygeny wirusowe/ ang. <i>circumsporozoite protein (CSP)</i>	szczepionka	I	13%	N/A		
Zithromax	azytromycyna	Pfizer Inc.	Synteza białek/rybosom bakteryjny	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	N/A	p.o.	

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
Zonegran	zonisamid	ADVANZ PHARMA Corp. Limited	Kanały sodowe i wapniowe	Mała cząsteczka	przedkliniczna	N/A	N/A	p.o.	

i.m.- *intramuscular* – wstrzyknięcie domięśniowe

i.n. - *intranasal* - donosowo

i.v.- *intravenous* – wstrzyknięcie dożylnie

p.o. – *per os* - doustnie

s.c – *subcutaneous* – wstrzyknięcie podskórne

s.l. – *sublingual* - podjęzykowo

N/A – not applicable (nie dotyczy)

Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) - prawdopodobieństwo przyznania dopuszczenia do obrotu oszacowane wg analityków platformy Informa

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie BioMedTracker Pharma. Intelligence database: <https://www.biomedtracker.com/> [data dostępu: 07.02.2023]

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Na podstawie liczby przypadków malarii w Polsce w latach 1958 – 2022 (dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Państwowego Instytutu Badawczego^{16,17,18,19,20}) oraz liczby ludności w Polsce w latach 1958 – 2022 (dane Głównego Urzędu Statystycznego²¹) obliczono zapadalność na malarię dla ww. lat w przeliczeniu na 100 tys. ludności. Dodatkowo obliczono średnią i 95% przedział ufności zapadalności na malarię.

Na podstawie prognozy ludności w Polsce w latach 2023 – 2050 (dane GUS²²) oraz obliczonej średniej i 95% przedziału ufności zapadalności na malarię wyliczono średnią i 95% przedział ufności prognozowanej liczby przypadków malarii w Polsce w latach 2023 – 2027.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Na przestrzeni lat 1958 – 2022 zauważa się wzrost zapadalności na malarię w Polsce (rosnący trend liniowy), natomiast prognozowana liczba ludności w Polsce w latach 2023 – 2050 zmniejsza się.

Średnia (wraz z 95% przedziałem ufności) zapadalności na malarię w Polsce w latach 1958 – 2022 wyniosła 0,05 (95% CI: 0,0473; 0,0586) na 100 tys. osób (Tabela 6).

Tabela 6. Zapadalność na malarię w Polsce w latach 1958 - 2022 [na 100 tys.]

Zapadalność na malarię w Polsce w latach 1958 - 2022 [na 100 tys.]		
dolna granica 95% CI	średnia	górną granicą 95% CI
0,0473	0,05	0,0586

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

NIZP PZH, Malaria (agregat) - Polska, lata 1958-2017 (liczba przypadków, zapadalność, hospitalizacja), <https://ep baza.pzh.gov.pl/dataset/malaria-zimnica> [data dostępu: 14.02.2023]

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku, Warszawa 2020, http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf [data dostępu: 14.02.2023]

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2020 roku, Warszawa 2021, http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2020/Ch_2020.pdf [data dostępu: 14.02.2023]

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2021 roku, Warszawa 2022, http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/Ch_2021.pdf [data dostępu: 14.02.2023]

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic, Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2022 r. oraz w porównywalnym okresie 2021 r., http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/INF_22_12B.pdf [data dostępu: 14.02.2023]

Główny Urząd Statystyczny, Rocznik Demograficzny, Warszawa 2022, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczn-ki-statystyczne/roczn-ki-statystyczne/roczn-k-demograficzny-2022,3,16.html> [data dostępu: 14.02.2023]

¹⁶ NIZP PZH, Malaria (agregat) - Polska, lata 1958-2017 (liczba przypadków, zapadalność, hospitalizacja), <https://ep baza.pzh.gov.pl/dataset/malaria-zimnica> [data dostępu: 14.02.2023]

¹⁷ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku, Warszawa 2020, http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf [data dostępu: 14.02.2023]

¹⁸ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2020 roku, Warszawa 2021, http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2020/Ch_2020.pdf [data dostępu: 14.02.2023]

¹⁹ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2021 roku, Warszawa 2022, http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/Ch_2021.pdf [data dostępu: 14.02.2023]

²⁰ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic, Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2022 r. oraz w porównywalnym okresie 2021 r., http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/INF_22_12B.pdf [data dostępu: 14.02.2023]

²¹ Główny Urząd Statystyczny, Rocznik Demograficzny, Warszawa 2022, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczn-ki-statystyczne/roczn-ki-statystyczne/roczn-k-demograficzny-2022,3,16.html> [data dostępu: 14.02.2023]

²² <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1,5.html> [data dostępu: 14.02.2023]

Prognozowaną liczbę ludności w Polsce wraz z szacowaną liczbą przypadków malarii w Polsce przedstawia Tabela 7. Pomimo rosnącego trendu zapadalności na malarię, szacowana liczba przypadków malarii w Polsce na przestrzeni lat będzie maleć ze względu na zmniejszającą się w tym czasie populację. W latach 2023 – 2027 przewiduje się ok. 20 przypadków malarii rocznie.

Tabela 7. Prognozowana liczba ludności w Polsce i szacowana liczba przypadków malarii w Polsce

Rok	Prognozowana liczba ludności [tys.] w Polsce	Szacowana liczba przypadków malarii w Polsce		
		dolna granica 95% CI	Średnia	górną granicą 95% CI
2023	37 919	17	20	22
2024	37 833	17	20	22
2025	37 741	17	19	22
2026	37 643	17	19	22
2027	37 538	17	19	22

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

Tabela 6. Zapadalność na malarię w Polsce w latach 1958 - 2022 [na 100 tys.]

Główny Urząd Statystyczny, Prognoza ludności na lata 2014 – 2050, Warszawa 2014, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1,5.html> [data dostępu: 14.02.2023]

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Do oszacowania liczby przypadków malarii w Polsce wykorzystano dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego oraz Głównego Urzędu Statystycznego. Na lata 2023-2027 szacowana populacja będzie wynosić ok. 20 przypadków malarii rocznie. W przyszłości liczba przypadków malarii w Polsce może zależeć np. od liczby podróżujących w tereny endemiczne czy stosowania profilaktyki przeciwmalarycznej przed i w trakcie podróży.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Artesunate Amivas (artezunat) we wskazaniu do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 09.02.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli i dzieci z początkową ciężką malarią	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	artezunat	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

5.2 Opis badań

Na podstawie informacji zawartych w EPAR zidentyfikowano główne badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Artesunate Amivas – badanie SEQUAMAT (South East Asian Chinina Artesunate Malaria Trial) oraz badanie AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial). Charakterystykę wymienionych badań przedstawiono w tabeli poniżej. Wyodrębniono także dodatkowe badania wspierające (CDC-060, Study 1168, Study 1263ab, EDCTP-MMV07-01, Cao-1997, Sinclair-2012) jednak ze względu na to, że dotyczą one przede wszystkim ustalania dawki leku, odstąpiono od przedstawiania dla nich szczegółowych informacji. Wyniki badania rejestracyjnego przedstawiono w rozdziale 6.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>SEQUAMAT</p> <p>Typ badania: interwencyjne</p> <p>Źródło finansowania: the Wellcome Trust</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prospektywne, - wielośrodkowe, - otwarte, - randomizowane. - z aktywną grupą kontrolą. <p>Hipoteza: non-inferiority</p> <p>Czas trwania fazy głównej: 06.2003 – 05.2005</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 2 lata. • Pozytywny wynik testu antygenowego w kierunku <i>Plasmodium falciparum</i> (HRP2; Paracheck, Orchid Biosystems, Goa, Indie). • Potwierdzenie rozpoznania ciężkiej malarii przez lekarza przyjmującego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z historią pełnego leczenia chininą (40 mg/kg w pierwszym dniu i 30 mg/kg w każdym kolejnym dniu) lub pochodną artemizyny przez ponad 24 godziny przed przyjęciem. • Alergia na jedną z pochodnych artemizyny lub chininę. <p>Liczba pacjentów: Łącznie: n = 1461 pacjentów (1259 osób dorosłych i 202 dzieci w wieku <15 lat) Interwencja: n = 730 Komparator: n = 731</p>	<p>Pacjentów przydzielono drogą randomizacji do grupy stosującej leczenie początkowe artezunatem podawanym dożylnie lub chininą do czasu, gdy będą mogli oni tolerować leki doustne.</p> <p>Oba schematy łączono z doustną doksycykliną w dawce 100 mg 2 razy dziennie przez 7 dni, gdy pacjent mógł przyjmować leki doustne, z wyjątkiem dzieci w wieku < 8 lat i kobiety w ciąży.</p> <p>Interwencja: artezunat i.v., następnie artezunat p.o. + doksycyklina p.o. Artezunat podawano dożylnie w dawce 2,4 mg/kg mc. w godzinie 0 oraz po 12 i 24 godzinach, a następnie co 24 godziny. Po artezunacie i.v. podawano artezunian p.o. w dawce 2 mg soli na kg dziennie, aby ukończyć całkowity cykl leczenia (w tym leczenie pozajelitowe) trwający 7 dni.</p> <p>Komparator: chinina i.v., następnie chinina p.o. + doksycyklina p.o. Chininę podawano i.v. w dawce 20 mg/kg mc. przez 4 godziny, a następnie w dawce 10 mg/kg mc. trzy razy na dobę w ciągu 2–8 godzin, aż do rozpoczęcia podawania chininy p.o. w dawce 10 mg/kg co 8 godzin, łącznie przez 7 dni.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność z powodu ciężkiej malarii zdefiniowana jako śmiertelność wewnątrzszpitalna. <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • następstwa neurologiczne, • połączony zgon lub następstwa neurologiczne, • inne istotne następstwa (nieokreślone), • czas rekonwalescencji (czas do uzyskania samodzielności w zakresie jedzenia, mówienia, siedzenia i wypróżniania), • odsetek poważnych powikłań niewystępujących przy przyjęciu.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>AQUAMAT</p> <p>Typ badania: interwencyjne</p> <p>Źródło finansowania: the Wellcome Trust</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prospektywne, - wielośrodkowe, - otwarte, - randomizowane. - z aktywną grupą kontrolą. <p>Hipoteza: non-inferiority</p> <p>Czas trwania fazy głównej: 10.2005 – 07.2010</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek <15 lat. • Pozytywny wynik szybkiego testu diagnostycznego w kierunku <i>Plasmodium falciparum</i> LDH (Optimal, Diamed, Cressier, Switzerland). • Potwierdzenie rozpoznania ciężkiej malarii przez lekarza przyjmującego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z historią pełnego leczenia pozajelitową chininą lub pochodną artemizyny przez ponad 24 godziny przed przyjęciem. <p>Liczba pacjentów: Łącznie n = 5425 (afrykańskie dzieci w wieku <15 lat) Interwencja: n = 2712 Komparator: n = 2713</p>	<p>Pacjentów przydzielono drogą randomizacji do grupy stosującej leczenie początkowe artezunatem podawanym dożylnie/domięśniowo lub chininą do czasu, gdy będą mogli oni tolerować leki doustne.</p> <p>Interwencja: artezunat i.v. lub i.m., następnie artezunat p.o. Artezunat podawano i.v. w dawce 2,4 mg/kg mc. w godzinie 0 oraz po 12 i 24 godzinach, a następnie co 24 godziny. W przypadku leczenia domięśniowego dawki były takie same jak w przypadku leczenia dożylnego Po minimum 24 godzinach leczenia pozajelitowego, podawano doustnie Coartem (artemeter-lumefantryna) w dawce 1,5/9 mg/kg mc. dwa razy dziennie przez 3 dni z mlekiem lub tłuszczem.</p> <p>Komparator: chinina i.v. lub i.m., następnie chinina p.o. Chininę podawano i.v. w dawce 20 mg/kg mc. przez 4 godziny, a następnie w dawce 10 mg/kg mc. trzy razy na dobę w ciągu 2–8 godzin, aż do rozpoczęcia podawania chininy p.o. w dawce 10 mg/kg co 8 godzin, łącznie przez 7 dni. Po minimum 24 godzinach leczenia pozajelitowego, podawano doustnie Coartem (artemeter-lumefantryna) w dawce 1,5/9 mg/kg mc. dwa razy dziennie przez 3 dni z mlekiem lub tłuszczem. W przypadku leczenia domięśniowego dawki były takie same jak w przypadku leczenia dożylnego.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność z powodu ciężkiej malarii zdefiniowana jako śmiertelność wewnątrzszpitalna. <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • następstwa neurologiczne, • połączony zgon lub następstwa neurologiczne, • inne istotne następstwa (nieokreślone), • czas rekonwalescencji (czas do uzyskania samodzielności w zakresie jedzenia, mówienia, siedzenia i wypróżniania), • odsetek poważnych powikłań niewystępujących przy przyjęciu.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

ChPL Artesunate Amivas, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/artesunate-amivas-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 08.02.2023]

EPAR produktu leczniczego Artesunate Amivas, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/artesunate-amivas-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 08.02.2023]

Dondorp A. et al., South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):717-25.

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673605671760?token=45C7B7B93F31D6945DFB0F3758168F7F8F55DFDBD52134EE8505352290B9BDAE30ED1908E0F0A795399F0BC0FE857F8A&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230207133101> [data dostępu: 07.02.2023]

Dondorp AM. Et al., AQUAMAT group. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1647-57. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61924-1. Epub 2010 Nov 7. Erratum in: Lancet. 2011 Jan 8;377(9760):126. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673610619241?token=BB096E4809113747385A177C3D0879222E9CC1265D267B094DC236B038FC494EA9D9BC22A25BDBE8097C79520C908E02&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230207133322> [data dostępu: 07.02.2023]

Poziom dowodów naukowych określony został jako C, tj. RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT)).

Charakterystyka badania rejestracyjnego SEAQUAMAT

Badanie SEAQUAMAT było prospektywnym badaniem wieloośrodkowym, randomizowanym, dwuramiennym, prowadzonym metodą otwartej próby. Do badania włączono 1461 pacjentów i poddano ich randomizacji w stosunku 1:1. Zdecydowana większość pacjentów (~95%) miała potwierdzoną obecność *P.falciparum* w rozmazie krwi. Około 70% populacji ITT spełniało co najmniej jedno z kryteriów ciężkiej postaci malarii.

Dorośli stanowili 87% badanej populacji, a średnia wieku wynosiła 27,9 lat. Większość pacjentów biorących udział w badaniu było płci męskiej (75% w grupie artezunatu i 72% w grupie chininy). Około 18% kobiet włączonych do badania było w ciąży.

Charakterystyka badania rejestracyjnego AQUAMAT

Badanie AQUAMAT było badaniem prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, dwuramiennym, prowadzonym metodą otwartej próby. Do badania włączono 5425 pacjentów i poddano ich randomizacji w stosunku 1:1. Między randomizowanymi grupami leczenia nie było istotnych różnic pod względem demograficznym lub stanu klinicznego na początku badania. Najmłodszy pacjenci mieli >18 miesięcy, a średnia wieku wynosiła ok. 3 lata. Około 85% pacjentów włączonych do badania spełniało wcześniej zdefiniowane kryteria ciężkiej malarii.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 53 publikacje spełniające kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełnia 7 publikacji. Ostatecznie zakwalifikowano 6 pozycji. Poniżej przedstawiono charakterystykę oraz wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 10. Zestawienie odnalezionych dowodów naukowych dot. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
<p>Ampadu 2018</p> <p>Źródło finansowania: Medicines for Malaria Venture</p>	<p>Cel: Określenie częstości występowania działań niepożądanych występujących do 28 dni po podaniu artezunatu do wstrzykiwania</p> <p>Metodyka: zmodyfikowane badanie kohortowe</p> <p>Populacja: Pacjenci z ciężką malarią po podaniu leków w publicznych placówkach służby zdrowia</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona ciężka malaria; • wyrażona świadoma zgoda na udział w badaniu (w przypadku dzieci zgoda rodzica/opiekuna); • podanie co najmniej jednej dawki artezunatu • wyrażona zgoda na wizyty domowe lub wizyty kontrolne. <p>Kryteria wykluczenia:</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Większość uczestników stanowiły dzieci, przy czym 59,3% miało mniej niż 5 lat. Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych do końca obserwacji wśród pacjentów oszacowano na 17,9 (tj. 197 uczestników z 1103 zgłosiło jakiegokolwiek AEs) (95% CI 15,8 – 20,3). Mediana czasu do wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych wyniosła 9 dni. Pięcioma głównymi działaniami niepożądanymi odnotowanych wśród leczonych pacjentów były: gorączka (3,5%), ból brzucha (2,5%), biegunka (1,7%), kaszel (1,5%) i osłabienie (1,5%). Większość z nich wystąpiła w ciągu pierwszych 14 dni po leczeniu. 78,9% dotyczących gorączki, 63,0% bólu brzucha, 68,4% biegunki, 85,5% kaszlu oraz 75,0% osłabienia zostało ocenionych jak „prawdopodobnie” związanych z przyjmowaniem artezunatu. Podczas badania 17 AEs zostało uznanych za poważne; 13 z nich doprowadziło do zgonu (1,2%). Cztery zgony wystąpiły u pacjentów, którzy zostali przeniesieni ze szpitala do domu, a dalsze informacje nie zostały udzielone przez członków</p>

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków										
	<ul style="list-style-type: none"> • poważna choroba współistniejąca <p>Liczba pacjentów: 1103 pacjentów, z czego 360 w Ghanie oraz 743 w Ugandzie</p> <p>Interwencja: artezunat do wstrzykiwania</p> <p>Komparator: brak</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Wynkami mierzonymi w badaniu były wszystkie AEs czasowo związane z przyjmowaniem artezunatu i.v., w tym zgony oraz inne SAEs.</p> <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie ciężkiej malarii na podstawie testów RDT i/lub mikroskopii. Ponadto nawet w przypadkach, gdy testy wykazały brak pasożytów malarii, pacjentom podawano artezunat i.v.; • brak wartości Hb większości pacjentów biorących udział w badaniu na początkowym etapie badania oraz w dniu 14; • brak informacji o losach czterech pacjentów, którzy zmarli w domu; • zbyt mała próba (n=1103) aby określić rzadkie działania niepożądane. 	<p>rodziny/opiekunów. W przypadku dwóch innych pacjentów również nie uzyskano informacji pośmiertnych, natomiast członkowie rodziny potwierdzili zgon.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Częstość występowania częstych działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych artezunatem do wstrzykiwania była stosunkowo niska. Ogólny profil bezpieczeństwa produktu wśród kohorty leczonej był korzystny. Badana kohorta była jednak za mała, aby udokumentować również rzadkie działania niepożądane.</p>										
<p>Byakika-Kibwika 2018</p> <p>Źródło finansowania: Program EDCTP1 wspierany przez Unię Europejską (TA 2009.40200.020) oraz International Society for Infectious Diseases (077166/Z/05/Z)</p>	<p>Cel: Ocena usuwania pasożytów po leczeniu ciężkiej malarii za pomocą dożylnego artezunatu.</p> <p>Metodyka: randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne</p> <p>Populacja: dzieci z ciężką malarią leczone w Szpitalu Okręgowym w Tororo we wschodniej Ugandzie</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spełnienie kryteriów ciężkiej malarii wymagającej dożylnego podawania leków przeciwmalarycznych <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • współistniejąca choroba gorączkowa mogąca zakłócić monitorowanie wyników leczenia malarii • alergia na którykolwiek z badanych leków • otrzymanie skutecznego leczenia przeciwmalarycznego w ciągu 24 godzin przed zgłoszeniem się do szpitala <p>Liczba pacjentów: 150 pacjentów, z czego 79 uczestników przyjmowało po terapii artezunatem dihydroartemizynine + piperachinę, a 71 uczestników – artemeter + lumefantrynę</p> <p>Interwencja:</p> <p>Artezunat podawany dożylnie w dawce 2,4 mg/kg na początku leczenia, powtórzonej po 12h oraz 24h aż do momentu kiedy uczestnik mógł tolerować leczenie doustne (tj. artemeter + lumefantryna lub dihydroartemizynina + piperachina)</p> <p>Komparator: brak</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Podsumowanie czasu niezbędnego do usunięcia 50, 90, 95 oraz 99% pasożytów:</p> <table border="1" data-bbox="1258 710 2033 842"> <thead> <tr> <th></th> <th>Mediana czasu [godz.]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PCT50</td> <td>4,80 (3,61 – 7,10)</td> </tr> <tr> <td>PCT90</td> <td>10,20 (8,47 – 12,05)</td> </tr> <tr> <td>PCT95</td> <td>12,48 (10,57 – 14,75)</td> </tr> <tr> <td>PCT99</td> <td>17,55 (14,66 – 20,60)</td> </tr> </tbody> </table> <p>PCT50 – czas do usunięcia 50% pasożytów, PCT90 – czas do usunięcia 90% pasożytów, PCT95 – czas do usunięcia 95% pasożytów, PCT99 – czas do usunięcia 99% pasożytów.</p> <p>Mediana liczby dni do całkowitego usunięcia pasożytów wyniosła 2 (1-2). Żaden z pacjentów nie miał parazytemii w dniu 3.</p> <p>Wnioski: Wyniki dostarczają dowodów na to, że oporność na pochodne artemizyny nie rozprzestrzeniła się na badanym obszarze.</p>		Mediana czasu [godz.]	PCT50	4,80 (3,61 – 7,10)	PCT90	10,20 (8,47 – 12,05)	PCT95	12,48 (10,57 – 14,75)	PCT99	17,55 (14,66 – 20,60)
	Mediana czasu [godz.]											
PCT50	4,80 (3,61 – 7,10)											
PCT90	10,20 (8,47 – 12,05)											
PCT95	12,48 (10,57 – 14,75)											
PCT99	17,55 (14,66 – 20,60)											

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas potrzebny do zmniejszenia się parazytemii o 50% (ang. <i>parasite clearance half-life</i>) • czas potrzebny do całkowitego usunięcia początkowej parazytemii (ang. <i>parasite clearance time</i>) <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sugeruje się, że klirens pasożytów jest mało czułym narzędziem i może prowadzić do niedoszacowania redukcji wrażliwości na lek szczególnie na obszarach, gdzie odporność gospodarza na malarię może być dobrze rozwinięta • dzieci uczestniczące w badaniu otrzymały dawkę 2,4 mg/kg jednak według najnowszych zaleceń WHO dla dzieci ważących <20 kg dawka powinna wynosić 3 mg/kg • gęstość pasożytów mogła zostać przeszacowana 	
<p>Byakika-Kibwika 2017</p> <p>Źródło finansowania: EDCTP Senior Fellowship (TA 2009.40200.020), International Society for Infectious Diseases (077166/Z/05/Z), Wellcome Trust of Great Britain</p>	<p>Cel: Porównanie leczenia ciężkiej malarii artezunatem dożylnie lub chininą dożylnie, a następnie zastosowaniu terapii skojarzonej opartej na artemizynie (ang. <i>Artemisinin based Combination Therapy, ACT</i>)</p> <p>Metodyka: randomizowane, pojedynczo zaślepienie badanie kliniczne</p> <p>Populacja: dzieci z ciężką malarią leczone w Szpitalu Okręgowym w Tororo we wschodniej Ugandzie</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek >6 miesięcy • historia gorączki w ciągu ostatnich 24 godzin lub temperatura w okolicy pachowej >37,5°C • rozpoznanie ciężkiej malarii definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> • historia gorączki • pozytywny wynik dla obecności <i>P. falciparum</i> oraz co najmniej jeden z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> • powtarzające się drgawki (> niż 2 w ciągu 24 godzin) • zaburzenia świadomości (Glasgow Coma Score <11 dla dorosłych oraz Blantyre Coma Score <3 dla dzieci) • śpiączka • hiperpireksja (temperatura \geq 40°C) • zaburzenia oddychania • wymioty po podaniu leczenia doustnego i pokarmu • zapaść krążeniowa lub wstrząs (ciśnienie skurczowe krwi <80 mmHg u dorosłych lub <50 mmHg u dzieci) • samoistne krwawienia • hemoglobinuria • żółtaczka • prostracja • ciężka niedokrwistość (hemoglobina <5 g/dL) 	<p>Wyniki: Wyniki obserwacji były dostępne dla 281 (93,7%) uczestników, w tym 178 (63,3%) miało nieskorygowane niepowodzenie parazytologiczne. Mediana dla liczby dni do usunięcia pasożytów była znacząco niższa wśród uczestników, którzy otrzymali dożylny artezunat w porównaniu do uczestników, którzy otrzymali chininę (2 (1 -2) vs. 3 (2 - 3)). Podczas 42-dniowego okresu obserwacji 63,3% (178/281) uczestników zostało sklasyfikowanych jako osoby z nieskorygowanym niepowodzeniem leczenia parazytologicznego występującym u: 41/71 (57,7%, CI 45,4-69,3) uczestników, którzy otrzymali AS + AL, 53/79 (67,1%, CI 55,6-77,2) tych, którzy otrzymali AS +DP, 39/79 (49,4%, CI 37,9-60,8) tych, którzy otrzymali QNN + AL i 45/71 (63,4%, CI 51,1-74,5) tych, którzy otrzymali QNN + DP. 42-dniowe ryzyko nieskorygowanego niepowodzenia leczenia parazytologicznego było o 40% niższe dla uczestników, którzy otrzymali QNN + AL (HR 0,6, 95% CI 0,39-0,9, p = 0,014), ale nie różniło się od tych, którzy otrzymali QNN + DP (HR 0,8, 95% CI 0,5-1,3, p = 0,55) lub AS + AL (HR 0,7, 95% CI 0,5-1,1, p = 0,16) w porównaniu z tymi, którzy otrzymali AS + DP. Ryzyko uzyskania nieskorygowanego niepowodzenia leczenia nie różniło się w czterech ramionach badania (p = 0,044)</p> <p>Genotypowanie molekularne przeprowadzono dla pierwszych 127 (71,3%) spośród 178 uczestników z nieskorygowanymi niepowodzeniami parazytologicznymi, spośród których 23,6% otrzymało AS + AL, 29,1% otrzymało AS + DP, 22,8% otrzymało QNN + AL, a 24,4% otrzymało QNN + DP. U większości pacjentów tj. 73,2% stwierdzono ponowne zakażenie, a u 34 (26,7%) przyczyną niepowodzenia leczenia było wznowienie choroby.</p> <p>Reinfekcja wystąpiła u 24/71 (33,8%, CI 23,0-46,0) uczestników, którzy otrzymali AS + AL, 30/79 (37,9%, CI 27,3-49,6) spośród tych, którzy otrzymali AS +DP, 21/79 (26,6%, CI 17,3-37,7) tych, którzy otrzymali QNN + AL i 18/71 (25,3%, CI 15,8-37,1) osób, które otrzymały QNN +DP. Ryzyko ponownego zakażenia nie różniło się we wszystkich czterech ramionach badania (p = 0,155).</p> <p>Recesja wystąpiła u 6/71 (8,4%, CI 3,2-17,5) uczestników, którzy otrzymali AS + AL, 7/79 (8,9%, CI 3,6-17,4) spośród tych, którzy otrzymali AS +DP, 8/79 (10,1%, CI 4,5-18,9) tych, którzy otrzymali QNN + AL i 13/71 (18,3%, CI 10,1-29,3) tych,</p>

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	<ul style="list-style-type: none"> · hipoglikemia (stężenie cukru we krwi <2,2 mmol/l lub 40 mg/dL) · zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >265 μmol/l) · hiperparazytemia (>10%) <ul style="list-style-type: none"> • wyrażona świadoma zgoda rodzica/opiekuna na udział dziecka w badaniu <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • współistniejąca choroba gorączkowa mogąca zakłócić monitorowanie wyników leczenia malarii • alergia na którykolwiek z badanych leków • miejsce zamieszkania oddalone o ponad 20 km od szpitala • otrzymanie skutecznego leczenia przeciwmalarycznego w ciągu 72 godzin przed zgłoszeniem się do szpitala (kryterium zostało zmodyfikowane na: otrzymanie skutecznego leczenia przeciwmalarycznego w ciągu 24 godzin przed zgłoszeniem się do szpitala) <p>Liczba pacjentów: 300 pacjentów, w tym odpowiednio: 150 uczestników przyjmujących artezumat (AS) + ACT oraz 150 przyjmujących chininę (QNN) + ACT.</p> <p>Ze względu na to, że badanie było badaniem czteroramiennym, pacjenci zostali losowo wybrani do jednego z ramion badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • artezumat + AL – 71 pacjentów • artezumat + DP – 79 pacjentów • chinina + AL – 79 pacjentów • chinina + DP – 71 pacjentów <p>AL – artemeter + lumefantryna DP – dihydroartemizynina + piperachina</p> <p>Interwencja:</p> <p>Artezumat podawany dożylnie w dawce 2,4 mg/kg mc. na początku leczenia, powtórzonej po 12h oraz 24h aż do momentu kiedy uczestnik mógł tolerować leczenie doustne (tj. artemeter + lumefantryna lub dihydroartemizynina + piperachina)</p> <p>Komparator:</p> <p>Chlorowodorek chininy podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. w ciągu 4 godzin i powtórzony co 8 godzin do momentu, kiedy uczestnik mógł przyjąć leki doustne (tj. artemeter + lumefantryna lub dihydroartemizynina + piperachina)</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <p>Niepowodzenie leczenia parazytologicznego potwierdzone w badaniu rozmazu krwi</p>	<p>którzy otrzymali QNN + DP. Prawdopodobieństwo wystąpienia recesji było największe wśród chorych, którzy otrzymali QNN + DP (HR 1,95, 95% CI: 0,78-4,89, p =0,154), a następnie QNN + AL (HR 0,95, 95% CI: 0,3-2,6, p = 0,93) i AS + AL (HR 0,84, 95% CI: 0,28-2,51, p=0,762) w porównaniu z osobami, które otrzymały AS + DP.</p> <p>W analizie wrażliwości 41/178 (23,0%) otrzymało AS + AL, 53/178 (29,8%) otrzymało AS + DP, 39/178 (21,9%) otrzymało QNN + AL, a 45/178 (25,3%) otrzymało QNN + DP. W większości przypadków (124, 69,7%) doszło do ponownego zakażenia, a u 54 (30,3%) przyczyną niepowodzenia leczenia była recesja. Reinfekcja wystąpiła u 35/71 (49,3%, CI 37,2-61,4) uczestników, którzy otrzymali AS + AL, 41/79 (51,9%, CI 40,4-63,3) uczestników, którzy otrzymali AS +DP, 26/79 (32,9%, CI 22,7-44,3) uczestników, którzy otrzymali QNN + AL i 22/71 (31,0%, CI 20,5-43,1) uczestników, którzy otrzymali QNN +DP. Ryzyko uzyskania reinfekcji nie różniło się w czterech ramionach badania (p = 0,155). Recesja wystąpiła u 6/71 (8,4%, CI 3,2-17,5) uczestników, którzy otrzymali AS + AL, 12/79 (15,2%, CI 8,1-25,0) uczestników, którzy otrzymali AS +DP, 13/79 (16,4%, CI 9,1-26,5) uczestników, którzy otrzymali QNN + AL i 23/71 (21,8%, CI 11,8-44,5) uczestników, którzy otrzymali QNN + DP. Ryzyko uzyskania recesji nie różniło się w czterech ramionach badania (p = 0,055).</p> <p>Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy, nudności i wymioty. U 22 (7,8%) uczestników wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, wszystkie sklasyfikowane jako niezwiązane z lekami stosowanymi w badaniu. SEAs występowały najczęściej u uczestników otrzymujących schemat leczenia QNN + AL (45,5%), a najrzadziej wśród tych, którzy otrzymali AS + AL (13,6%). Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi było: zapalenie płuc (55%), zapalenie jelit (27%) oraz ciężka anemia (18%). U jednego pacjenta w ciągu dwóch godzin po podaniu pierwszej dawki artezumatu wystąpiły drgawki; pacjent zmarł.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Uczestnicy badania otrzymujący dożylny artezumat oczyścili się z pasożytów malarii znacząco szybciej niż ci, którzy otrzymali dożylnie chininę. Zaobserwowano bardzo wysokie wskaźniki ponownego zakażenia malarią po leczeniu ciężkiej malarii za pomocą dożylnego artezumatu lub dożylniej chininy, a następnie ACT (AL lub DP) w środowisku o wysokiej transmisji malarii.</p>

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	<p><u>Drugorzędowe:</u> Niepowodzenie leczenia parazytologicznego potwierdzone testem PCR</p> <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niska rozdzielczość zastosowanej metody genotypowania mała liczebność prób w celu porównania wystąpienia recesji o osób przyjmujących QNN + DP oraz QNN +AL możliwość predysponowania uczestników do częstszego występowania recesji w przypadku schematów QNN +ACT ze względu na wolniejsze usuwanie pasożytów przez dożylną chininę w porównaniu z dożylnym artezunatem u uczestników badania nie występowała bardzo ciężka postać malarii ze względu na obszar zamieszkania pacjentów i rozwinięcie u nich częściowej odporności 	
<p>Davis 2002</p> <p>Źródło finansowania: National Health and Medical Research Council of Australia</p>	<p>Cel: Ocena zależności między stanem klinicznym, leczeniem a kinetyką glukozy i mleczanu podczas leczenia malarii powodowanej przez <i>P.falciparum</i>.</p> <p>Metodyka: <i>Nie podano.</i></p> <p>Populacja: 14 dorosłych Wietnamczyków przyjętych do szpitala. Dziewięciu miało ciężką (Grupa 1), a 5 miało niepowiklaną malarię wywołaną przez <i>P.falciparum</i> (Grupa 2). Siedem ciężko chorych zostało przeniesionych z innych placówek bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia przeciwmalarycznego i wspomagającego, a jeden przypadek został przekazany po 24 godzinach leczenia szpitalnego. Inny ciężko chory pacjent i wszystkie 5 przypadków z grupy 2 zostali przyjęci bezpośrednio do szpitala i nie otrzymali wcześniejszego leczenia. Sześciu ciężko chorych pacjentów miało malarię mózgową, trzech miało zaburzenia czynności nerek, jeden miał żółtaczkę, jeden miał ciężką niedokrwistość. Dwie pacjentki w stanie ciężkim to kobiety w ciąży.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka lub niepowikłana malaria wywołana przez <i>P.falciparum</i>, uzyskanie świadomej zgody na leczenie. <p>Kryteria wykluczenia: <i>Nie podano.</i></p> <p>Liczba pacjentów: 14 dorosłych Wietnamczyków: 9 z ciężką malarią, 5 z nieskomplikowaną malarią.</p> <p>Interwencja: Pacjenci z grupy 1 zostali losowo przydzieleni do leczenia chininą lub artezunatem. Czterem pacjentom przydzielonym do chininy (grupa 1a) podawano i.v. co 4 godziny. Infuzje 10 mg dichlorowodorku/kg m.c. trzy razy dziennie jako kontynuacja istniejących schematów leczenia chininą lub w celu zastąpienia początkowego leczenia artemizyniną. Artezumat podano 5 pacjentom z ciężką malarią (grupa 1b) jako początkowe i.v. wstrzyknięcie 120 mg, a następnie 60 mg po 4, 24, 48 i 72 godzinach. Żaden pacjent z grupy 1b nie otrzymał chininy w ciągu 24 godzin przed badaniem. Wszyscy pacjenci z grupy 2 otrzymywali 200 mg artezunatu doustnie, a następnie 100 mg dziennie. Gdy leki doustne mogły być tolerowane przez pacjentów z grupy 1 lub trzeciego dnia hospitalizacji w przypadku pacjentów z grupy 2, podawano meflochinę w dawce pojedynczej 15 mg/kg m.c. i odstawiano inne leki przeciwmalaryczne.</p>	<p>W 2 podgrupach Grupy 1 stwierdzono niższe wartości GCS (Glasgow Coma Score) przy przyjęciu w porównaniu z przypadkami niepowikłanymi. Pacjenci z grupy 1a mieli znacznie wyższe stężenia bilirubiny w surowicy niż pacjenci z grupy 2, ale stężenia transaminazy asparaginianowej w surowicy były podobne. Pacjentki w ciąży wyzdrowiały bez niekorzystnego wpływu na płód. U 8 pacjentów z GCS < 15 mediana czasu do odzyskania przytomności (GCS 15) wynosiła 37 godzin (zakres 14-192). Jeden pacjent, mężczyzna leczony chininą w wieku 54 lat z grupy 1, zmarł z powodu niewydolności oddechowej 48 godzin po przyjęciu. Wszyscy pozostali pacjenci zareagowali na leczenie i zostali wypisani ze szpitala bez gorączki i aparazytemii. Drugie badanie kinetyczne (po usunięciu pasożytów) przeprowadzono średnio 3 (zakres 1-4) dni po przyjęciu u 13 osób, które przeżyły. Pomiedzy pierwszym a drugim badaniem pacjentom tym podawano dożylnie płyny fizjologiczne w infuzji i pozwolono im przyjmować klarowne płyny doustnie, ale żadnemu nie podawano żywienia pozajelitowego ani dojelitowego. Po drugim badaniu wszyscy pacjenci zostali zachęcani do powrotu do normalnej diety. Dwóch pacjentów odmówiło poddania się badaniu rekonwalescentów w momencie wypisu ze szpitala. U pozostałych 11 pacjentów to trzecie badanie kinetyczne przeprowadzono średnio po 9 (3-17) dniach od przyjęcia, kiedy pacjenci byli mobilni i spożywali regularne posiłki.</p> <p>Wyniki: <u>Wyjściowe stężenia glukozy w osoczu na czczo w grupach 1a, 1b i 2:</u> Wystąpiły istotne różnice między 3 grupami na początku ($P = 0,02$) i przy usuwaniu pasożytów ($P = 0,038$), przy czym pacjenci z grupy 1a mieli znacznie niższe stężenia glukozy w osoczu na czczo niż w grupie 1b w obu tych czasach ($p < 0,05$ dla wielokrotnych porównań post hoc). Pacjenci z grupy 2 mieli średnie wyjściowe stężenia glukozy w osoczu pośrednie między wartościami z 2 innych grup w pierwszych 2 badaniach. Kiedy przeprowadzono badanie rekonwalescentów, wszystkie 11 stężeń glukozy w osoczu na czczo mieściło się w stosunkowo wąskim zakresie (3,5-4,5 mmol/l) i nie było istotnych różnic między grupami ($p = 0,42$). Kiedy analizowano zmiany wewnątrzgrupowe, nie było istotnych różnic między stężeniami glukozy w osoczu przy przyjęciu, eliminacji pasożytów i rekonwalescencji dla grupy 1a ($p = 0,37$), ale dla obu grup 1b i 2 był istotnie niższy poziom glukozy w osoczu w okresie rekonwalescencji w porównaniu z przyjęciem ($p = 0,04$ w teście Friedmana i $p < 0,05$ w wielokrotnych porównaniach post hoc).</p>

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	<p>Komparator: j.w.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stężenie glukozy w osoczu [mmol/L], - produkcja glukozy [μmol/kg,min], - klirens glukozy [mL/kg.min], - mleczan osocza [mmol/L], - produkcja mleczanów [μmol/kg,min], - klirens mleczanowy [mL/kg.min], - insulina w surowicy [mU/L]. <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mała próba (n=14). 	<p>Wytwarzanie glukozy było podobne w 3 grupach w każdym z 3 okresów badania ($P > 0,17$ w teście Kruskala-Wallisa w każdym przypadku). Klirens glukozy był istotnie większy w grupie 1a niż w grupie 1b podczas badania wstępnego ($p = 0,017$ w teście Kruskala-Wallisa i $p < 0,05$ dla porównań wielokrotnych), ale nie było różnic między grupami w tej zmiennej w pozostałych 2 czasach ($P \geq 0,14$). Wyjściowe stężenia insuliny w surowicy w 3 grupach były podobne w badaniu wstępnym ($P = 0,33$), a także przy klirensie pasożyta (mediana [zakres] 12 [6-27], 11 [4-17] i 10 [5-33] mU/l odpowiednio w grupach 1a, 1b i 2; $P = 0,93$). Kiedy %B został obliczony na podstawie tych danych i stężenia glukozy w osoczu, wartości w grupie 1a były zwykle wyższe niż w pozostałych 2 grupach przy przyjęciu, ale różnica ta stała się statystycznie istotna przy usuwaniu pasożytów ($P = 0,039$ według testu Kruskala-Wallisa i $P < 0,05$ dla porównań wielokrotnych). Ta różnica nie była już widoczna w rekonwalescencji. Nie było znaczących zmian w %S w czasie w obrębie grup lub między grupami.</p> <p><u>Metabolizm mleczanu w osoczu</u></p> <p>Mediana wyjściowych stężeń mleczanu w osoczu była wyższa w grupach 1a i 1b niż w grupie 2 w momencie przyjęcia do badania, ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,24$ w teście Kruskala-Wallisa). Mediany grup były podobne pod względem usuwania pasożytów i rekonwalescencji ($P > 0,5$ w każdym przypadku). Mediana mleczanu w osoczu wzrosła między klirensem pasożyta a rekonwalescencją w każdej grupie, ale nie było statystycznie istotnych zmian w czasie w grupie mleczanu ($P > 0,17$ w teście Friedmana). Wytwarzanie mleczanu w osoczu w grupie 1a podczas badania wstępnego było istotnie wyższe niż u pacjentów z grupy 2 ($p = 0,03$ wg Kruskala-Wallisa i $p < 0,05$ dla porównań wielokrotnych), ale nie było innych - związane różnice międzygrupowe ($P > 0,2$). W grupach, które otrzymywały artezumat (1b i 2), występowała tendencja do większej produkcji mleczanu i klirensu metabolicznego podczas rekonwalescencji niż w pozostałych 2 okresach ($0,1 \leq P > 0,05$).</p> <p>Kiedy ciężko chorych pacjentów z grup 1a i 1b połączono w jedną grupę, stężenie mleczanu w osoczu przy przyjęciu u tych 9 pacjentów nie było istotnie związane z GCS ($r = -0,41$, $p = 0,28$), ale wystąpiła silna dodatnia korelacja między stężeniem mleczanu w osoczu przy przyjęciu a czasem wybudzania ze śpiączki ($r = 0,81$, $p = 0,015$). Nie było związku między GCS przy przyjęciu lub czasem powrotu ze śpiączki a wytwarzaniem mleczanu w osoczu u 9 pacjentów z grupy 1 ($P > 0,3$) ani związku między wytwarzaniem mleczanu w osoczu a stężeniem wodorowęglanów w surowicy przy przyjęciu ($r = 0,14$, $p = 0,73$).</p> <p><u>Związek między metabolizmem glukozy i mleczanu</u></p> <p>Kiedy rozpatrywano łącznie 3 grupy pacjentów, stężenie glukozy w osoczu i jego wytwarzanie wykazywały nieistotną odwrotną zależność przy przyjęciu, usuwaniu pasożytów i rekonwalescencji ($-0,34 < r < -0,05$, $n = 14$, $0,31 < P < 0,87$). Związek między mleczanem w osoczu a jego wytwarzaniem był dodatni w 3 okresach badania, ale także nieistotny ($0,22 < r_s < 0,41$, $0,16 < P < 0,46$). Wytwarzanie mleczanu w osoczu i wytwarzanie glukozy w osoczu podczas badania przy przyjęciu były istotnie skorelowane ($r = 0,65$, $P = 0,011$). Związek ten był silniejszy w czasie usuwania pasożytów ($r = 0,81$, $P = 0,001$), ale słabszy w czasie obserwacji ($r_s = 0,57$, $P = 0,11$). Biorąc pod uwagę, że pacjenci z grupy 1a mieli najniższe stężenia glukozy w osoczu i najwyższą produkcję mleczanu w osoczu podczas badania wstępnego, zbadano w dalszej części związek między wytwarzaniem mleczanu, stężeniem glukozy w osoczu i ciężkością choroby. Kiedy 9 pacjentów z Grupy 1</p>

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
		<p>było rozpatrywanych osobno, istniała istotna odwrotna zależność między stężeniem glukozy w osoczu a wytwarzaniem mleczanu przy przyjęciu ($r_s = -0,68$, $P = 0,042$), która była również obecna przy usuwaniu pasożytów ($r_s = -0,76$, $P = 0,028$). Nie było takich skojarzeń w grupie 2 ($P > 0,1$ w każdym przypadku).</p> <p>Stężenia glukozy w osoczu u pacjentów leczonych chininą były znacznie niższe niż u pacjentów leczonych artezunatem o porównywalnym nasileniu klinicznym, zarówno początkowo, jak i po usunięciu pasożyta kilka dni później. Stężenia insuliny w surowicy były podobne w obu grupach w tym czasie, co jest niewłaściwą odpowiedzią u pacjentów leczonych chininą, u których stężenie insuliny w surowicy powinno być obniżone proporcjonalnie do poziomu glukozy w osoczu. Wartości %B uzyskane metodą HOMA w 3 grupach potwierdziły związaną z chininą zwiększoną funkcję komórek beta, która zapobiega zwiększeniu produkcji glukozy w wątrobie u pacjentów zagrożonych hipoglikemią i utrzymuje obwodowy wychwyty glukozy.</p> <p>Produkcja mleczanu i wodorowęglanów w surowicy nie korelowały istotnie wśród 9 pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, podczas gdy istniała trwała zależność między glukozą w osoczu a produkcją mleczanu przy usuwaniu pasożytów, mimo że pacjenci wracali do zdrowia w tym czasie. Zarówno mleczan w osoczu, jak i jego produkcja miały tendencję wzrostową we wszystkich 3 grupach między eliminacją pasożyta a wypisaniem. Ta obserwacja została również dokonana podczas rekonwalescencji i może odzwierciedlać zwiększoną przemianę glukozy do mleczanu.</p> <p>Wnioski: Wyniki potwierdzają, że chinina jest istotnym czynnikiem ryzyka hipoglikemii wiktającej malarię wywołaną przez <i>P.falciparum</i> od momentu rozpoczęcia leczenia do co najmniej ustąpienia pasożyta. Jest prawdopodobne, że kluczową rolę odgrywa połączenie zwiększonego zależnego od insuliny wychwyty glukozy i zmniejszonej glukoneogenezy w wątrobie. Stwierdzono, że obrót glukozy i mleczanu w osoczu jest ściśle powiązany u dorosłych z ciężką malarią. Jednak dostarczono dowodów na to, że hipoglikemia i stres związany z infekcją służą do przyspieszenia produkcji mleczanu bez towarzyszącej kwasicy metabolicznej, prawdopodobnie poprzez zwiększone wydzielanie epinefryny. Wyniki sugerują również, że interpretacji mleczanu w osoczu w ciężkiej malarii powinny towarzyszyć inne pomiary równowagi kwasowo-zasadowej.</p>
<p>Elthair 2010</p> <p>Źródło finansowania: Sudanese Sugar Company and Assalaya Sugar Factory</p>	<p>Cel: Porównanie artezunatu i chininy w leczeniu sudańskich dzieci z ciężką malarią wywołaną przez <i>Plasmodium falciparum</i>.</p> <p>Metodyka: Otwarte, randomizowane badanie kliniczne.</p> <p>Populacja: Dzieci przyjęte do szpitala Singa w Sudanie z różnymi objawami ciężkiej malarii wywołanej przez <i>Plasmodium falciparum</i>.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dziecko, - ciężka malaria wywołana przez <i>Plasmodium falciparum</i>, - świadoma zgoda rodzica lub opiekuna. <p>Kryteria wykluczenia: <i>Nie podano.</i></p> <p>Liczba pacjentów: 66 dzieci (po 33 w każdym ramieniu).</p> <p>Interwencja: Dożylny artezunat w dawce 2,4 mg/kg mc. w 0., 12. i 24. godzinie, potem codziennie.</p>	<p>Wyniki: 78 dzieci miało ciężką postać malarii wywołanej przez <i>P.falciparum</i>, z których 66 spełniało kryteria włączenia i zostało włączonych do badania (po 33 w każdym ramieniu). Obie grupy były dobrze dopasowane pod względem podstawowych cech klinicznych i biochemicznych. Drgawki, ciężka niedokrwistość i hiperparazytemia były dominującymi objawami ciężkiej malarii w tej sytuacji. Podczas gdy 9 (27,2%) vs. 11 (33,3%) pacjentów miało samą ciężką niedokrwistość, 15 (45,4%) vs. 13 (39,3%) pacjentów zgłaszało się z samą hiperparazytemią w grupach, odpowiednio, artezunianu i chininy. Trzech pacjentów zmarło, jeden z nich w grupie artezunatu i dwóch w grupie chininowej.</p> <p>Średnia (SD) czasu ustąpienia gorączki: 16,2 (8,9) vs. 18,2 (10,5) godziny, $p = 0,4$ i średnia (SD) czasu ustąpienia pasożytów: 19,7 (7,1) vs. 20,8 (9,2) godziny, $p = 0,4$, nie różniły się istotnie między odpowiednio grupą z artezunatem i chininą. U pacjentów w śpiączce (czterech i pięciu pacjentów odpowiednio w grupie artezunianu i chininy) nie było różnicy w czasie ustąpienia śpiączki (8,1 vs. 9,1 godziny, $p = 0,4$). Po wlewie chininy u 12 pacjentów wystąpiły szумы uszne</p>

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków																																		
	<p>Doustne leki zawierające artesunate sulfadoksynę/pirymetaminę lub chininę w tabletkach podawano, gdy dzieci tolerowały tabletki, aby zakończyć leczenie.</p> <p>Komparator: Dożylna chinina 20 mg/kg mc. początkowo przez 4 godziny, potem 10 mg/kg mc. trzy razy dziennie przez 2-4 godziny.</p> <p>Doustne leki zawierające artesunate sulfadoksynę/pirymetaminę lub chininę w tabletkach podawano, gdy dzieci tolerowały tabletki, aby zakończyć leczenie.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do ustąpienia pasożytów, - czas do ustąpienia gorączki, - czas powrotu do zdrowia ze śpiączki (dla pacjentów z wynikiem w skali Glasgow <11 [z 15] przy przyjęciu), - poziom glukozy, hemoglobiny, mocznika i kreatyniny w surowicy, bilirubiny w surowicy, krwinek białych. <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mała próba (n=66). - badana grupa wydaje się reprezentować łagodniejsze spektrum chorób, np. ciężką anemię i hiperparazytemię. 	<p>i u jednego hipoglikemia. Ból brzucha i nudności zaobserwowano u trzech i czterech pacjentów odpowiednio w grupach artemunatu i chininy.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Nie było znaczącej różnicy w gorączce i czasie eliminowania pasożytów między dwoma ramionami badania. Artemunat można stosować w leczeniu ciężkiej malarii wywołanej przez <i>P.falciparum</i>, jednak potrzebne są dalsze badania w celu oceny artemunatu u afrykańskich dzieci przy użyciu badań na większej próbie.</p>																																		
<p>Elthair 2016</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Cel: Badanie hemoglobiny u pacjentów z ciężką malarią wywołaną przez <i>Plasmodium falciparum</i> leczonych artemunatem lub chininą.</p> <p>Metodyka: Otwarte badanie kliniczne.</p> <p>Populacja: Pacjenci, którzy zostali przyjęci do szpitala z potwierdzoną ciężką postacią malarii wywołanej przez <i>P. falciparum</i>.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężka postać malarii wywołanej przez <i>P. falciparum</i>, - uzyskanie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu od pacjentów lub ich rodziców lub opiekunów. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jakkolwiek możliwa do zidentyfikowania przyczyna niedokrwistości (infekcja pokarmowa i robaczycyca) inna niż malaria. <p>Liczba pacjentów: 122 osoby (po 61 w każdym ramieniu badania).</p> <p>Interwencja: Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania jednego z dwóch leków (artemunatu lub chininy). Artemunat przygotowywano i podawano dożylnie w dawce 2,4 mg/kg masy ciała w 0., 12. i 24. godzinie, a następnie codziennie. Chininę podawano początkowo w dawce nasycającej 20 mg/kg przez 4 godziny, następnie 10 mg/kg przez 2-4 godziny trzy razy dziennie. Pacjenci, gdy tolerowali leczenie, kontynuowali leczenie doustnie kombinacją artemunianu sulfadoksyny/pirymetaminy (przez 3 dni) lub chininy w tabletkach (do ukończenia 7 dni leczenia) w zależności od ich pierwszego przydziału odpowiednio do grupy artemunatu lub chininy.</p> <p>Komparator: jw.</p>	<p>Do badania włączono 122 osoby (po 61 w każdym ramieniu badania). Pacjenci w obu ramionach badania byli dobrze dopasowani pod względem ich podstawowych cech (płeć, wiek, waga, czas trwania choroby, temperatura, liczba białych krwinek). Niedociśnienie, powtarzające się drgawki, ciężka niedokrwistość, hipoglikemia i malaria mózgowa były głównymi objawami ciężkiej malarii i nie różniły się one między dwiema grupami. Żaden z pacjentów nie otrzymał transfuzji krwi.</p> <p>Wyniki:</p> <p>Średnia (SD) stężeń hemoglobiny na początku, w 14. i 28. dniu leczenia artemunatem lub chininą:</p> <table border="1" data-bbox="1256 970 2033 1193"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Stężenie hemoglobiny</th> <th colspan="2">Artemunat</th> <th colspan="2">Chinina</th> <th rowspan="2">Wartość p</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Średnia (SD)</th> <th>N</th> <th>Średnia (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Początkowa hemoglobina [gm/dl]</td> <td>61</td> <td>11,0 (2,0)</td> <td>61</td> <td>11,3 (1,6)</td> <td>0,344</td> </tr> <tr> <td>Hemoglobina w dniu 14. [gm/dl]</td> <td>44</td> <td>11,6 (1,7)</td> <td>40</td> <td>11,3 (1,4)</td> <td>0,479</td> </tr> <tr> <td>Hemoglobina w dniu 28. [gm/dl]</td> <td>39</td> <td>11,4 (1,4)</td> <td>37</td> <td>11,7 (2,0)</td> <td>0,401</td> </tr> <tr> <td>Wartość p</td> <td colspan="2">0,281</td> <td colspan="2">0,248</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>SD – odchylenie standardowe</p> <p>Wnioski: Badanie nie wykazało różnic w poziomie hemoglobiny u pacjentów z ciężką malarią wywołaną przez <i>P.falciparum</i> po 14. i 28. dniach po leczeniu artemunatem lub chininą.</p>	Stężenie hemoglobiny	Artemunat		Chinina		Wartość p	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	Początkowa hemoglobina [gm/dl]	61	11,0 (2,0)	61	11,3 (1,6)	0,344	Hemoglobina w dniu 14. [gm/dl]	44	11,6 (1,7)	40	11,3 (1,4)	0,479	Hemoglobina w dniu 28. [gm/dl]	39	11,4 (1,4)	37	11,7 (2,0)	0,401	Wartość p	0,281		0,248		
Stężenie hemoglobiny	Artemunat			Chinina		Wartość p																														
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)																																
Początkowa hemoglobina [gm/dl]	61	11,0 (2,0)	61	11,3 (1,6)	0,344																															
Hemoglobina w dniu 14. [gm/dl]	44	11,6 (1,7)	40	11,3 (1,4)	0,479																															
Hemoglobina w dniu 28. [gm/dl]	39	11,4 (1,4)	37	11,7 (2,0)	0,401																															
Wartość p	0,281		0,248																																	

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - średnia (SD) stężeń hemoglobiny na początku, w 14. i 28. dniu leczenia artesunatem lub chininą. <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mała próba (n=122), - duża liczba przypadków przerwania leczenia (n=39), - nie mierzono wskaźników hemolizy, ponieważ w wielu doniesieniach ustalono związek między leczeniem artesunatem i hemolizą u pacjentów z ciężką malarią a innymi przyczynami niedokrwistości, - nie mierzono czynników zakłócających, takich jak przyczyny żywieniowe. 	

Zródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

Ampadu AA, et al., Safety Experience During Real-World Use of Injectable Artesunate in Public Health Facilities in Ghana and Uganda: Outcomes of a Modified Cohort Event Monitoring Study (CEMISA), Drug Saf (2018) 41:871–880

Byak ka-Kibwika P, et al., Intravenous artesunate plus Artemisinin based Combination Therapy (ACT) or intravenous quinine plus ACT for treatment of severe malaria in Ugandan children: a randomized controlled clinical trial. BMC Infect Dis. 2017 Dec 28;17(1):794.

Byak ka-Kibwika P, et al., Assessment of parasite clearance following treatment of severe malaria with intravenous artesunate in Ugandan children enrolled in a randomized controlled clinical trial. Malar J. 2018 Oct 30;17(1):400.

Davis TM, et al., Glucose and lactate turnover in adults with falciparum malaria: effect of complications and antimalarial therapy. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002 Jul-Aug;96(4):411-7.

Eltahir HG, et al., Comparison of artesunate and quinine in the treatment of Sudanese children with severe Plasmodium falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2010 Oct;104(10):684-6., Epub 2010 Jun 17.

Eltahir HG, Bilal JA, Ali EA, Adam I. No Reduction in Hemoglobin Level in Severe Plasmodium falciparum Malaria Treated with Artesunate in Central Sudan. J Trop Pediatr. 2017 Feb;63(1):18-22., Epub 2016 Jun 30.

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 11. Dane o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących substancji czynnej artesunatu we wskazaniu ciężka malaria

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd*	NCT04516317: Very Severe Malaria Treated by Intravenous Artesunate: Epidemiology, Management, Outcome and Prognostic	**	zakończon e	pierwsza	10.08.2020	15.03.2022	22.03.2022	578	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04516317?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=1	
bd*	NCT01122134: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Artesunate in Treatment of Severe Malaria in Ugandan Patients	bd*	nieznany	pierwsza****	05.2010	08.2010	09.2010	szacowana liczba uczestników: 20	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01122134?term=artesunate&cond=Severe	27.04.2012 ^a

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
									+Malaria&drug=2&rank=2	
bd*	NCT01828333: Treatment of Severe Malaria - An Operational Comparative Study Between Quinine and Artesunate for the Treatment of Severe Malaria in Hospitals and Health Centers of Kinshasa and Lower Congo	***	zakończon e	pierwsza*****	04.2013	05.2013	05.2013	350	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01828333?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&drug=2&rank=3	08.01.2011 ^b 27.08- 02.09.2005 ^c 01.07.2011 ^d 11.01.2013 ^e 30.05.2015 ^f
bd*	NCT05140278: Convenience and Cost-aspects of a New 1-step Reconstitution Injectable Artesunate Compared to Conventional 2-step Injectable Artesunate for the Treatment of Severe Falciparum Malaria: a Multi-centre Study	II	rekrutuje	pierwsza lub kolejna*****	18.07.2022	02.2023	02.2023	szacowana liczba uczestników: 200	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05140278?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&drug=2&rank=4	
bd*	NCT04675931: An Adaptive, Randomized, Active-controlled, Open-label, Sequential Cohort, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous Cipargamin (KAE609) in Adult and Pediatric Participants With Severe Plasmodium Falciparum Malaria (KARISMA - KAE609's Role In Severe Malaria)	II	rekrutuje	pierwsza*****	07.03.2022	26.02.2024	26.02.2024	Szacowana liczba uczestników: 252	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04675931?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&drug=2&rank=5	
bd*	NCT00522132: Phase II Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Intravenous Artesunate in Children With Severe Malaria	II	zakończon e	pierwsza*****	09.2007	06.2008	12.2008	200	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00522132?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&drug=2&rank=6	15.12.2011 ^g
bd*	NCT02563704: A Randomized Trial of the Efficacy of Artesunate and Three Quinine Regimens in	III	zakończon e	bd*	09.2013	03.2014	03.2014	238	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02563704?ter	7.12.2016 ^h

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	the Treatment of Severe Malaria in Children at the Ebolowa Regional Hospital - Cameroon								m=artesunate&cond=Severe+Malaria&drw=2&rank=7	
bd*	NCT01805232: Intravenous Artesunate Versus Quinine in Severe Malaria at Kassala, Sudan	IV	nieznany	bd*	03.2013	05.2013	07.2013	80	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01805232?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&drw=2&rank=10	17.06.2010 ⁱ
bd*	NCT01641289: Paracetamol Effect on Oxidative Stress and Renal Function in Severe Falciparum Malaria With Intravascular Haemolysis: A Randomised Controlled Clinical Trial	nd*	zakończon e	bd*	10.07.2012	13.09.2014	21.09.2014	62	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01641289?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&drw=2&rank=13	14.09.2018 ^j
bd*	NCT02492178: Bio-availability of Rectal Artesunate in Children With Severe Falciparum Malaria*	II	zakończon e	pierwsza*****	07.2015	10.2015	10.2015	82	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02492178?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&drw=2&rank=19	18.03.2021 ^k

Źródło: opracowanie własne AOTMIT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 08.02.2022] oraz BioMedTracker Pharma. Intelligence database: <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp 09.02.2023]

^a Byakika-K bw ka P, Lamorde M, Mayito J, Nabukeera L, Mayanja-Kizza H, Katabira E, Hanpithakpong W, Obua C, Pakker N, Lindegardh N, Tarning J, de Vries PJ, Merry C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous artesunate during severe malaria treatment in Ugandan adults. *Malar J.* 2012 Apr 27;11:132. doi: 10.1186/1475-2875-11-132.

^b Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, Bojang K, Olaosebikan R, Anunobi N, Maitland K, Kivaya E, Agbenyega T, Nguah SB, Evans J, Gesase S, Kahabuka C, Mtove G, Nadjm B, Deen J, Mwanga-Amumpaire J, Nansumba M, Karema C, Umulisa N, Uwimana A, Mokuolu OA, Adedoyin OT, Johnson WB, Tshefu AK, Onyamboko MA, Sakulthaew T, Ngum WP, Silamut K, Stepniwska K, Woodrow CJ, Bethell D, Wills B, Oneko M, Peto TE, von Seidlein L, Day NP, White NJ; AQUAMAT group. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1647-57. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61924-1. Epub 2010 Nov 7. Erratum In: *Lancet.* 2011 Jan 8;377(9760):126.

^c Dondorp A, Nosten F, Stepniwska K, Day N, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet.* 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):717-25. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67176-0.

^d Lubell Y, Riewpa boon A, Dondorp AM, von Seidlein L, Mokuolu OA, Nansumba M, Gesase S, Kent A, Mtove G, Olaosebikan R, Ngum WP, Fanello CI, Hendriksen I, Day NP, White NJ, Yeung S. Cost-effectiveness of parenteral artesunate for treating children with severe malaria in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ.* 2011 Jul 1;89(7):504-12. doi: 10.2471/BLT.11.085878. Epub 2011 Apr 28.

^e Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Published reports of delayed hemolytic anemia after treatment with artesunate for severe malaria--worldwide, 2010-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013 Jan 11;62(1):5-8.

^f Ferrari G, Ntuku HM, Burri C, Tshetu AK, Duparc S, Hugo P, Mitembo DK, Ross A, Ngwala PL, Luwawu JN, Musafiri PN, Ngoie SE, Lengeler C. An operational comparative study of quinine and artesunate for the treatment of severe malaria in hospitals and health centres in the Democratic Republic of Congo: the MATIAS study. *Malar J*. 2015 May 30;14:226. doi: 10.1186/s12936-015-0732-1.

^g Kremsner PG, Taylor T, Issifou S, Kombila M, Chimalizeni Y, Kawaza K, Bouyou Akotet MK, Duscha M, Mordmuller B, Kusters K, Humberg A, Miller RS, Weina P, Duparc S, Mohrle J, Kun JF, Planche T, Teja-Isavadharm P, Simpson JA, Kohler C, Krishna S. A simplified intravenous artesunate regimen for severe malaria. *J Infect Dis*. 2012 Jan 15;205(2):312-9. doi: 10.1093/infdis/jir724. Epub 2011 Dec 15.

^h Maka DE, Chiabi A, Obadeyi B, Mah E, Nguetack S, Nana P, Mbacham W, Mbonda E. Economic evaluation of artesunate and three quinine regimens in the treatment of severe malaria in children at the Ebolowa Regional Hospital-Cameroon: a cost analysis. *Malar J*. 2016 Dec 7;15(1):587. doi: 10.1186/s12936-016-1639-1.

ⁱ Eltahir HG, Omer AA, Mohamed AA, Adam I. Comparison of artesunate and quinine in the treatment of Sudanese children with severe Plasmodium falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Oct;104(10):684-6. doi: 10.1016/j.trstmh.2010.05.009. Epub 2010 Jun 17.

^j Plewes K, Kingston HWF, Ghose A, Wattanakul T, Hassan MMU, Haider MS, Dutta PK, Islam MA, Alam S, Jahangir SM, Zahed ASM, Sattar MA, Chowdhury MAH, Herdman MT, Leopold SJ, Ishioka H, Piera KA, Charunwatthana P, Silamut K, Yeo TW, Lee SJ, Mukaka M, Maude RJ, Turner GDH, Faiz MA, Tarning J, Oates JA, Anstey NM, White NJ, Day NPJ, Hossain MA, Roberts LJ, Dondorp AM. Acetaminophen as a Renoprotective Adjunctive Treatment in Patients With Severe and Moderately Severe Falciparum Malaria: A Randomized, Controlled, Open-Label Trial. *Clin Infect Dis*. 2018 Sep 14;67(7):991-999. doi: 10.1093/cid/ciy213.

^k Fanello C, Hoglund RM, Lee SJ, Kayembe D, Ndjowo P, Kabedi C, Badjanga BB, Niemyim P, Tarning J, Woodrow C, Gomes M, Day NP, White NJ, Onyamboko MA. Pharmacokinetic Study of Rectal Artesunate in Children with Severe Malaria in Africa. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Mar 18;65(4):e02223-20. doi: 10.1128/AAC.02223-20. Print 2021 Mar 18.

* Oficjalny tytuł nie został podany. Podany tytuł jest tytułem skróconym.

**badanie retrospektywne

***badanie obserwacyjne

****pacjenci nie mogli przyjmować leków przeciwmalarycznych na krócej niż 72 godziny przed podaniem artemizynonu

*****pacjenci nie mogli przyjmować leków przeciwmalarycznych na krócej niż 24 godziny przed podaniem artemizynonu

*****pacjenci, którzy przyjmowali doustne leki przeciwmalaryczne lub przyjęli pojedynczą dawkę artemizynonu doodbytniczo nie zostali wykluczeni z badania

*****pacjenci nie mogli przyjmować leków przeciwmalarycznych na krócej niż 12 godzin przed badaniem przesiewowym

*****pacjenci nie mogli przyjąć artemizynonu pozajelitowo w ciągu ostatnich 24 godzin lub pojedynczej dawki artemizynonu doodbytniczego w ciągu ostatnich 12 godzin lub dawki skojarzonej terapii opartej na artemizynonie w ciągu ostatnich 6 godzin

*bd – brak danych

*nd – nie dotyczy

Podsumowanie:

W przeprowadzonym na stronie clinicaltrials.gov wyszukiwaniu jako słowo kluczowe wykorzystano „severe malaria” oraz „artesunate”. Pozwoliło to na znalezienie 20 badań klinicznych. Cztery spośród wyszukanych wyników nie dotyczyły bezpośrednio badanej substancji (NCT02694874²³, CT02671175²⁴, NCT00616304²⁵ oraz NCT00341003²⁶). W przypadku kolejnych trzech badań droga podania nie była zgodna z opracowywaną w niniejszym raporcie (NCT01204411²⁷, NCT03568344²⁸, NCT04037332²⁹). W jednym z badań tylko pacjenci z lekką postacią malarii leczeni byli artemizynonem (NCT00342043³⁰). Dwa badania (NCT01374126³¹ oraz NCT01955382³²) dotyczyły innej postaci choroby, a w kryteriach wyłączenia pacjentów z badania została uwzględniona ciężka postać malarii. Pozostałe wyniki wyszukiwania zostały umieszczone w Tabeli 11. Badanie NCT01828333 oraz NCT05140278 dotyczyły artemizynonu podanego metodą iniekcji tj. we wstrzyknięciu domięśniowym lub dożylnym. Żadne z badań nie było prowadzone w Polsce.

²³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02694874?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=18> [data dostępu: 08.02.2023]

²⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02671175?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=20> [data dostępu: 08.02.2023]

²⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00616304?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=17> [data dostępu: 08.02.2023]

²⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00341003?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=12> [data dostępu: 08.02.2023]

²⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01204411?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=16> [data dostępu: 08.02.2023]

²⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03568344?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=15> [data dostępu: 08.02.2023]

²⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04037332?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=14> [data dostępu: 08.02.2023]

³⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00342043?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=11> [data dostępu: 08.02.2023]

³¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01374126?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=9> [data dostępu: 08.02.2023]

³² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01955382?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=8> [data dostępu: 08.02.2023]

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of Bias Tool 2.0.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości dwóch głównych badań rejestracyjnych – SEAQUAMAT i AQUAMAT, uwzględnionych w przeglądzie.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – SEAQUAMAT

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – AQUAMAT

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Wnioski:

Przeprowadzono ocenę jakości badań SEAQUAMAT i AQUAMAT z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W obu badaniach zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

5.4.2. Opis komparatora

W dwóch głównych badaniach rejestracyjnych, SEAQUAMAT i AQUAMAT, jako komparator przyjęto terapię chininą trwającą 7 dni.

We wszystkich odnalezionych dokumentach wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ciężkiej malarii zaleca się stosowanie stosowanie artemeteru lub chininy, gdy artezumat nie jest dostępny.

W Polsce refundowanym lekiem przeciwmalarycznym dostępnym w refundacji aptecznej jest chlorochina.

5.4.3. Opis punktów końcowych

W badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Artesunate Amivas dokonano oceny skuteczności na podstawie poniższych punktów końcowych:

- śmiertelności:
 - śmiertelność z powodu ciężkiej malarii zdefiniowana jako śmiertelność wewnątrzszpitalna – punkt pierwszorzędowy;
- jakości życia: brak punktów końcowych dotyczących jakości życia;
- wyleczenia: brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia;
- surogatów:
 - następstwa neurologiczne – punkt drugorzędowy;
 - połączony zgon lub następstwa neurologiczne – punkt drugorzędowy;
 - inne istotne następstwa (nieokreślone) – punkt drugorzędowy;

- czas rekonwalescencji (czas do uzyskania samodzielności w zakresie jedzenia, mówienia, siedzenia i wypróżniania) – punkt drugorzędowy;
- odsetek poważnych powikłań niewystępujących przy przyjęciu – punkt drugorzędowy.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Badanie SEAQUAMAT przeprowadzono u pacjentów przyjętych do szpitala w Bangladeszu, Indiach, Indonezji i Mjanmie (Birma). Badanie AQUAMAT przeprowadzono w Afryce (Mozambik, Gambia, Ghana, Kenia, Tanzania, Nigeria, Uganda, Rwanda i Demokratyczna Republika Konga).

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- badania prowadzone metodą otwartej próby;
- oba schematy w podaniu doustnym (artezunat oraz chininę) podawano w skojarzeniu z doksycyliną (z wyjątkiem dzieci w wieku <8 lat i kobiet w ciąży);
- badanie AQUAMAT dotyczyło pacjentów do 15 r.ż.;
- dostępność intensywnej opieki medycznej pomiędzy krajami była różna.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Nie stwierdzono.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Głównymi badaniami rejestracyjnymi dla produktu leczniczego Artesunate Amivas były badania SEAQUAMAT (South East Asian Chinina Artesunate Malaria Trial) oraz AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial). Badanie SEAQUAMAT było prospektywnym badaniem wieloośrodkowym, randomizowanym, dwuramiennym, prowadzonym metodą otwartej próby. Do badania włączono 1461 pacjentów i poddano ich randomizacji w stosunku 1:1. Zdecydowana większość pacjentów (~95%) miała potwierdzoną obecność *P.falciparum* w rozmazie krwi. Około 70% populacji ITT spełniało co najmniej jedno z kryteriów ciężkiej postaci malarii.

Badanie AQUAMAT było badaniem prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, dwuramiennym, prowadzonym metodą otwartej próby. Do badania włączono 5 425 pacjentów i poddano ich randomizacji w stosunku 1:1. Między randomizowanymi grupami leczenia nie było istotnych różnic pod względem demograficznym lub stanu klinicznego na początku badania. Najmłodszy pacjenci mieli >18 miesięcy, a średnia wieku wynosiła ok. 3 lata. Około 85% pacjentów włączonych do badania spełniało wcześniej zdefiniowane kryteria ciężkiej malarii.

W obu badaniach jako komparator przyjęto terapię chininą trwającą 7 dni.

Przeprowadzono ocenę jakości badań SEAQUAMAT i AQUAMAT z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W obu badaniach zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

Do głównych ograniczeń wyodrębnionych z badań rejestracyjnych należą: badania przeprowadzone metodą otwartej próby, oba schematy w podaniu doustnym (artezunat oraz chininę) podawano w skojarzeniu z doksycyliną (z wyjątkiem dzieci w wieku <8 lat i kobiet w ciąży), badanie AQUAMAT dotyczyło pacjentów do 15 r.ż.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Badania AQUAMAT i SEAQUAMAT stanowią dwa główne badania rejestracyjne. Pozostałe badania zawierają jedynie informacje wspierające, dlatego odstąpiono od przedstawiania dla nich szczegółowych danych z zakresu skuteczności.

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Badanie SEAQUAMAT

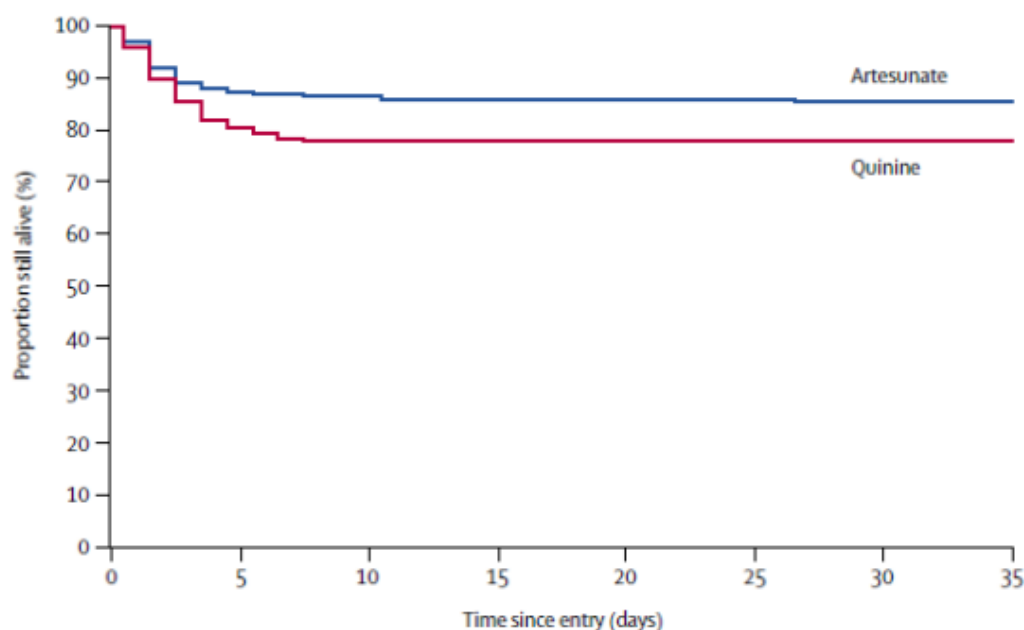
Śmiertelność:

Za pierwszorzędowy punkt końcowy uznano jedynie śmiertelność wewnątrzszpitalną.

W podgrupie pacjentów z ciężką postacią malarii (SM, ang. *severe malaria*) wskaźnik śmiertelności wyniósł 19,8% u pacjentów przyjmujących artesunat w porównaniu do 28,1% u pacjentów przyjmujących chininę (RR=0,73, 95% CI: 0,59 – 0,90; OR=0,64, 95%CI: 0,48 – 0,87). Analiza stratyfikowana CMH (Cochran–Mantel–Haenszel) dla populacji SM wykazała istotność statystyczną ($p=0,0031$).

Natomiast w populacji ITT śmiertelność wynosiła 14,7% w grupie artesunatu w porównaniu do 22,4% w grupie chininy (RR=0,67, 95% CI: 0,54 – 0,83; OR=0,60, 95% CI: 0,45 – 0,79). Analiza śmiertelności w przypadkach z dodatnim wynikiem rozmazu dała podobne wyniki (RR=0,69, 95% CI: 0,55 – 0,85; OR=0,62, 95% CI: 0,47 – 0,82).

Poniżej przedstawiono krzywą śmiertelności wewnątrzszpitalnej dla populacji ITT. Pacjenci zmarli w szpitalu lub zostali wypisani w stanie dobrym, a więc wszystkie zgony zostały uwzględnione.



Wykres 1. Krzywa śmiertelności wewnątrzszpitalnej dla populacji ITT

Źródło: EPAR produktu leczniczego Artesunate Amivas, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/artesunate-amivas-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 10.02.2023].

Współczynnik zgonów w szpitalu wyniósł w dniu 0. 3,2% dla grupy artesunatu i 4,0% dla grupy chininy. W 1. dniu wyniósł odpowiednio 5,2% i 6,3%, po czym odsetki zaczęły od siebie bardziej odbiegać (2,7% vs. 4,7% w dniu 2., 1,2% vs. 3,4% w dniu 3., 1,0% vs. 3,4% w dniach 4. – 6.).

Odsetek żywych, wypisanych ze szpitala pacjentów wyniósł odpowiednio 85,3% dla ramienia artesunatu i 77,6% dla ramienia chininy.

Liczba pacjentów w grupie wiekowej ≥ 65 lat była niewielka. Wśród tej grupy 12/17 (70,6%) pacjentów w ramieniu artezunatu oraz 12/21 (57,1%) w ramieniu chininy przeżyło.

W badaniu wzięły udział 202 osoby w wieku <15 lat, w tym 89 osób w wieku <6 lat. Ogólna śmiertelność u dzieci wynosiła 8% (16/202), bez istotnej różnicy między sposobami leczenia.

Ogólna śmiertelność różniła się znacząco pomiędzy krajami (od 9,3% w Indonezji do 28% w Bangladeszu), co mogło odzwierciedlać dostępność intensywnej opieki medycznej.

Inne punkty końcowe:

10 pacjentów zostało wypisanych ze szpitala z następstwami neurologicznymi, 7 w grupie artezunatu i 3 w grupie chininy ($p=0,23$). Łącząc zgony i następstwa neurologiczne, wystąpiło 114 (15,6%) niekorzystnych wyników u pacjentów stosujących artezunat i 167 (22,8%) u pacjentów stosujących chininę (RR=0,68, 95% CI: 0,55 – 0,85).

Częstość występowania jakichkolwiek istotnych następstw wynosiła 5,9% vs. 4,1%, odpowiednio dla grup artezunatu i chininy ($p=0,1171$; RR=1,44, 95% CI: 0,91 – 2,26). Częstość występowania jakichkolwiek następstw wśród pacjentów z SM była wyższa w grupie artezunatu niż w grupie chininy (7,1% vs. 3,7%). W podgrupie pacjentów bez SM częstość ta była natomiast niższa w ramieniu artezunatu (3,2% vs. 5,3%).

Wśród tych, którzy przeżyli, nie było znaczących różnic między grupami leczenia dla czasu do jedzenia, siedzenia lub wypisu ze szpitala.

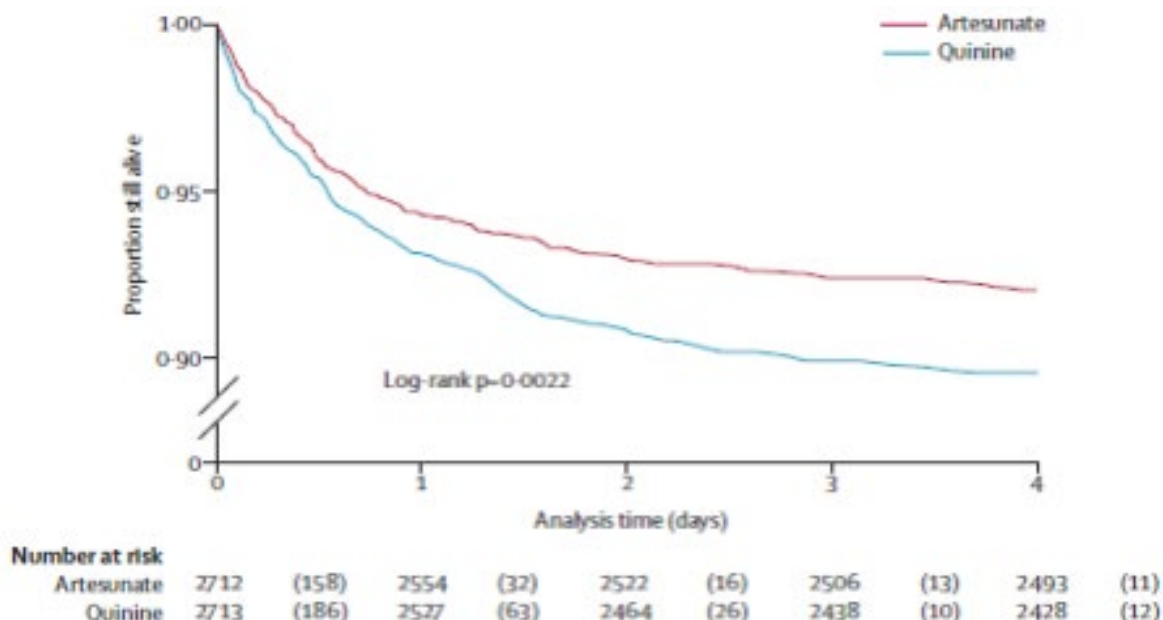
Podczas leczenia zaobserwowano przypadki śmierci płodu, odpowiednio 6 na 23 ciąż (26,1%) w grupie artezunatu oraz 8 na 26 ciąż (30,8%) w grupie chininy.

Stwierdzono znaczny wzrost częstości występowania hipoglikemii po rozpoczęciu badania w grupie chininy w porównaniu z grupą artezunatu (RR= 3,2, 95% CI: 1,3 – 7,9). Nie było natomiast różnic między badanymi grupami w częstości występowania wstrząsu hemodynamicznego, drgawek, gorączki czarnej wody oraz w konieczności stosowania terapii wspomagających (wentylacji mechanicznej, dializy, terapii wazopresyjnej).

Badanie AQUAMAT

Śmiertelność:

Śmiertelność w podgrupie, która spełniała kryteria ciężkiej malarii (~85% wszystkich pacjentów) wynosiła 9,9% dla artezunatu i 12,4% dla chininy, co stanowiło statystycznie istotną różnicę ($p=0,0055$).



Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera porównująca przeżycie afrykańskich dzieci z ciężką malarią leczoną pozajelitowo artezunatem lub chininą

Źródło: EPAR produktu leczniczego Artesunate Amivas, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/artesunate-amivas-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 10.02.2023].

Ze wszystkich pacjentów zrekrutowanych do badania (5425) zmarło 527 (9,7%). Współczynnik zgonów wynosił 230/2712 (8,5%) w grupie artezunatu vs. 297/2713 (10,9%) w grupie chininy (RR=0,78, 95% CI: 0,66 – 0,91; OR=0,75, 95% CI: 0,63– 0,90; p=0,0022).

Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia wirusem HIV śmiertelność była wysoka, niezależnie od zastosowanego leczenia.

Inne punkty końcowe:

Rozwój śpiączki, pogorszenie wyniku w skali śpiączki oraz drgawki występowały częściej u pacjentów, którzy otrzymali chininę niż u tych, którzy otrzymali artezunat.

U pacjentów, którzy doświadczyli malarii mózgowej, czas od randomizacji do momentu, gdy byli w stanie zlokalizować bolesny bodziec lub mówić, był nieco dłuższy u pacjentów leczonych artezunatem. Ogólny wskaźnik trwałych następstw neurologicznych ocenianych w 28 dni po malarii mózgowej wyniósł 3,2% (24/706 artezunat, 23/737 chinina), a wskaźnik ciężkich następstw neurologicznych wynosił 2,3% (17/706 artezunat, 17/737 chinina).

Z 4898 pacjentów, którzy przeżyli, 170 (99 w grupie artezunatu i 71 w grupie chininy) nie uzyskało pełnej poprawy stanu neurologicznego w dniu wypisu ze szpitala. Spośród tych 170 pacjentów, 129 (76 artezunat, 53 chinina) było obserwowanych przed 3 do 8 tygodni po włączeniu do badania. W tym czasie 68 pacjentów (58%) w pełni wyzdrowiało, 18 (14%; 11 artezunat, 7 chinina) było łagodnie lub umiarkowanie upośledzonych, a 43 (33%; 23 artezunat, 20 chinina) miało poważne deficyty neurologiczne.

Nie wystąpiły różnice między grupami leczenia dla czasu do jedzenia lub siedzenia bez podparcia.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym

Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs)

Do oceny bezpieczeństwa włączono pacjentów biorących udział w badaniu SEAQUAMAT (n=1461) oraz AQUAMAT (n=5425).

Badanie SEAQUAMAT

40,5% pacjentów z ramienia interwencji doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a w ramieniu komparatora 46,4% osób.

Zdarzenia niepożądane, których doświadczyli pacjenci przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów w badaniu SEAQUAMAT

	Po przyjęciu do szpitala i rozpoczęciu leczenia		Przy wypisie ze szpitala	
	Interwencja, n=730	Komparator, n=731	Interwencja, n=730	Komparator, n=731
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	178 (24,4%)	178 (24,4%)	3 (0,4%)	1 (0,1%)
Niewydolność nerek	140 (19,2%)	157 (24,4%)	3 (0,4%)	0
Hemoglobinuria	49 (6,7%)	32 (4,4%)	0	0
Zarażenia i zakażenie	107 (14,7%)	129 (17,6%)	4 (0,5%)	4 (0,5%)
Sepsa	61 (8,4%)	76 (10,4%)	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	77 (10,5%)	94 (12,9%)	9 (1,2%)	3 (0,4%)
Śpiączka	54 (7,4%)	68 (9,3%)	0	0
Napad (ang. <i>seizure</i>)	31 (4,2%)	45 (6,2%)	0	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	37 (5,1%)	55 (7,5%)	1 (0,1%)	0
Niewydolność oddechowa	26 (3,6%)	39 (5,3%)	0	0
Zaburzenia naczyniowe	39 (5,3%)	47 (6,4%)	0	0
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	20 (2,7%)	21 (2,9%)	7 (1,0%)	5 (0,7%)
Anemia	20 (2,7%)	21 (2,9%)	6 (0,8%)	5 (0,7%)

Źródło: EPAR produktu leczniczego Artesunate Amivas, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/artesunate-amivas-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 10.02.2023]

Badanie AQUAMAT

Zdarzenia niepożądane, których doświadczyli pacjenci przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Podsumowanie działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów w badaniu AQUAMAT

	Interwencja, n=2712	Komparator, n=2713
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego		
Ostra anemia	155 (5,7%)	125 (4,6%)
Zaburzenia układu nerwowego		
Śpiączka	138 (5,1%)	95 (3,5%)
Konwulsja	274 (10,1%)	225 (8,3%)
Zakażenia i zarażenia		
Gorączka czarnej wody (ang. <i>blackwater fever</i>)	19 (0,7%)	33 (1,2%)
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych		
Hipoglikemia	76 (2,8%)	49 (1,8%)
Zaburzenia otolaryngologiczne		
Szumy uszne	0	8 (0,3%)

Źródło: EPAR produktu leczniczego Artesunate Amivas, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/artesunate-amivas-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 10.02.2023]

Poważne zdarzenia niepożądane (*serious adverse events*, SAEs) i zgony

W badaniu SEAQUAMAT śmiertelność wynosiła 15% dla interwencji w porównaniu do 22% dla ramienia komparatora. W badaniu AQUAMAT śmiertelność wynosiła odpowiednio 8,5% vs. 10,9%.

Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu SEAQUAMAT oraz AQUAMAT.

Informacje z ChPL³³

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym leku zgłaszanym w badaniach klinicznych była niedokrwistość. Chociaż niedokrwistość występuje bardzo często u pacjentów z ciężką malarią w wyniku choroby i skutecznego leczenia, zgłaszano także przypadki niedokrwistości niezależnej od dawki u zdrowych osób w badaniach farmakologii klinicznej z zastosowaniem artezunatu podawanego dożylnie.

U osób podróżujących i u dzieci bardzo często zgłaszano przypadki opóźnionej hemolizy po zastosowaniu artezunatu (PADH) po skutecznym leczeniu ciężkiej malarii artezunatem podawanym dożylnie.

Retikulocytopenia, która ustępuje po ukończeniu leczenia artezunatem podawanym dożylnie, występuje często lub bardzo często.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowaniem artezunatu zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według bezwzględnej częstości występowania.

Częstość występowania zdefiniowano w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($1/100-1/10$), niezbyt często ($1/1000-1/100$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona).

Tabela 16. Podsumowanie działań niepożądanych leku według układów i narządów oraz częstości występowania

Układy i narządy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Nieżyt nosa		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby retikulocytów Opóźniona hemoliza po podaniu artezunau			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Zaburzenia smaku Ból głowy		
Zaburzenia serca		Bradykardia		
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie Zapalenie żył	Nagle zaczerwienienie skóry	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel		
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha Biegunka Wymioty	Nudności Zaparcia	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia Żółtaczką		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Zespół Stevensa-Johnsona Świąd Wysypka Pokrzywka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Hemoglobinuria Ostra niewydolność nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka	Zmęczenie Ból w miejscu wstrzyknięcia	

³³ ChPL Artesunate Amivas, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/artesunate-amivas-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 07.02.2023]

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/artesunate-amivas-epar-product-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/artesunate-amivas-epar-product-information_pl.pdf)

Układy i narządy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności ALT Zwiększenie aktywności AST		

Zródło: ChPL Artesunate Amivas, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/artesunate-amivas-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 07.02.2023]

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Artesunate Amivas jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta. Oznacza to, że będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

W ChPL zawarto również informację o wymaganiu do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) tego produktu leczniczego. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy raport dotyczący tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

W ChPL umieszczono również informację o Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), który zawiera następujące działania: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Co więcej, uaktualniony RMP należy przedstawić na życzenie Europejskiej Komisji Leków, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)³⁴ na dzień 07.02.2023 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Artesunate Amivas.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)³⁵ na dzień 07.02.2023 r. odnaleziono 164 przypadki działań niepożądanych dla substancji aktywnej artesunatu. 161 przypadków z pośród wszystkich zgłoszeń, dotyczyły ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym 21 zgonów. Najczęściej występujące powikłania to:

- Niedokrwistość hemolityczna (46 przypadków);
- Interakcje pomiędzy lekami (23 przypadki);
- Pogorszenie stanu zdrowia (20 przypadków);
- Hapatotoksyczność (20 przypadków);
- Przygnębienie (16 przypadków);
- Astenia (14 przypadków);
- Zmniejszenie masy ciała (14 przypadków);
- Uszkodzenie wątroby wywołane lekami (14 przypadków);
- Ból w klatce piersiowej (13 przypadków);
- Użycie niezgodne z ulotką dla pacjenta (12 przypadków);
- Zmęczenie (12 przypadków);
- Celowe niewłaściwe użycie produktu (12 przypadków);
- Nudności (11 przypadków);
- Niestrawność (11 przypadków);
- Użycie produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (11 przypadków);
- Leukopenia (11 przypadków).

³⁴ https://www.urpl.gov.pl/pl/komun_katy-bezpiecze%C5%84stwa [data dostępu 07.02.2023]

³⁵ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [data dostępu 07.02.2023]

W bazie EudraVigilance³⁶ na dzień 08.02.2023 r. odnotowano 312 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem artezunatu i głównie dotyczyły one:

- Zaburzenia krwi i układu limfatycznego (217 przypadków);
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (38 przypadków);
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (30 przypadków)
- Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych (25 przypadków)
- Zaburzenia układu nerwowego (23 przypadki)
- Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (14 przypadków);
- Zaburzenia nerek i dróg żółciowych (12 przypadków);
- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (12 przypadków);
- Zaburzenia serca (12 przypadków).

W bazie VigiAccess³⁷ na dzień 08.02.2023 odnotowano łącznie 3 039 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem artezunatu i głównie dotyczyły one:

- Zaburzenia układu nerwowego (1 699 przypadków);
- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1 422 przypadki);
- Zaburzenia psychiczne (437 przypadków);
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (435 przypadków);
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (383 przypadków);
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (268 przypadków);
- Zaburzenia krwi i układu limfatycznego (255 przypadków);
- Zaburzenia serca (236 przypadków);
- Zaburzenia oczu (169 przypadków).

Podsumowanie

W badaniu rejestracyjnym SEQUAMAT, w ramieniu interwencji 40,5% pacjentów doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a w ramieniu komparatora 46,4% osób. Częstość zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. W ramieniu interwencji oraz komparatora najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia nerek i dróg moczowych (24,4%), w tym odpowiednio 19,2% i 24,4% stanowiła niewydolność nerek. W ramieniu interwencji zarażenia i zakażenia wystąpiły u 14,7% pacjentów, w tym sepsa u 8,4% uczestników badania. W ramieniu komparatora zarażenia i zakażenia wystąpiły u 17,6% pacjentów, w tym sepsa u 10,4% uczestników badania. Zaburzenia układu nerwowego wystąpiły u 10,5% osób w ramieniu badanego leku, w tym śpiączka u 7,4% pacjentów. W ramieniu komparatora zaburzenia układu nerwowego wystąpiły u 12,9% osób, w tym śpiączka u 9,3% uczestników. Śmiertelność w ramieniu interwencji była niższa niż w ramieniu komparatora odpowiednio 15% vs. 22% (różnica w śmiertelności pomiędzy ramionami badania wynosiła 7 p.p.).

W badaniu rejestracyjnym AQUAMENT częstość zdarzeń niepożądanych była podobna w ramieniu interwencji i komparatora. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w ramieniu interwencji oraz komparatora były konwulsje (odpowiednio 10,1% i 8,3%), ostra anemia (odpowiednio 5,7% i 4,6%) i śpiączka (odpowiednio 5,1% i 3,5%). Śmiertelność w ramieniu interwencji wynosiła 8,5%, a w ramieniu komparatora 10,9% (różnica w śmiertelności pomiędzy ramionami badania wynosiła 7 p.p.).

W obu badaniach nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność

W badaniu rejestracyjnym SEQUAMAT różnica w śmiertelności pomiędzy ramionami badania u osób z ciężką malarią wynosiła 8,3 p.p. i była istotna statystycznie. Wskaźnik zgonów wewnątrzszpitalnych był istotnie

³⁶ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [data dostępu 08.02.2023]

³⁷ <https://vigiaaccess.org/> [data dostępu 08.02.2023]

statystycznie niższy w grupie artezunatu, z bezwzględną różnicą 7 – 8 punktów procentowych. Wskaźniki śmiertelności różniły się znacząco pomiędzy krajami.

W badaniu rejestracyjnym AQUAMAT stwierdzono również korzystny wpływ artezunatu w zakresie śmiertelności wśród dzieci spełniających kryteria ciężkiej malarii. Wskaźniki zgonów w populacji ITT w obu grupach leczenia były niższe w porównaniu do tych w SEQUAMAT. Różnica w śmiertelności pomiędzy ramionami badania u osób z ciężką malarią wynosiła 2,4 p.p. Ogólny wskaźnik trwałych następstw neurologicznych ocenianych w 28 dni po malarii mózgowej wyniósł 3,2%, a wskaźnik ciężkich następstw neurologicznych wyniósł 2,3% – podobny odsetek pacjentów dla ramienia artezunatu i chininy.

Bezpieczeństwo

W badaniu rejestracyjnym SEQUAMAT, w ramieniu interwencji 40,5% pacjentów doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, w ramieniu komparatora 46,4% osób. Częstość zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. W ramieniu interwencji oraz komparatora najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia nerek i dróg moczowych (24,4%), w tym odpowiednio 19,2% i 24,4% stanowiła niewydolność nerek. 19,2% pacjentów doświadczyło niewydolności nerek w ramieniu interwencji, a w ramieniu komparatora 24,4%. Śmiertelność w ramieniu interwencji była niższa niż w ramieniu komparatora, odpowiednio 15% vs. 22%.

W badaniu rejestracyjnym AQUAMAT częstość zdarzeń niepożądanych była podobna w ramieniu interwencji i komparatora. W obu ramionach najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były konwulsje (odpowiednio 10,1% w ramieniu interwencji i 8,3% w ramieniu komparatora). Śmiertelność w ramieniu interwencji wynosiła 8,5%, a w ramieniu komparatora 10,9%.

W obu ciężkich nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych.

Komentarz analityków AOTMiT:

Niektóre AEs, m.in. zaburzenia czynności nerek czy niedokrwistość, są również objawami malarii i ciężkiej malarii (rozdz.3.1.2), dlatego ocena związku przyczynowo-skutkowego między ich wystąpieniem, a stosowaniem ocenianej terapii jest niejednoznaczna.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL:
 - „Zalecana dawka wynosi 2,4 mg/kg mc. (0,24 ml roztworu do wstrzykiwań po rekonstytucji na kg masy ciała) we wstrzyknięciu dożylnym w godzinie 0, a następnie po 12 i 24 godzinach.”
 - „Po co najmniej 24 godzinach (3 dawkach) leczenia produktem Artesunate Amivas pacjenci, którzy nie tolerują leków doustnych, mogą nadal otrzymywać dożylnie dawkę 2,4 mg/kg mc. co 24 godziny (od 48 godziny po rozpoczęciu terapii).”
 - „Leczenie produktem Artesunate Amivas należy przerwać, gdy pacjent może tolerować leki doustne.”
- Przyjęto, że wszyscy pacjenci po pierwszych 3 dawkach leku Artesunate Amivas będą tolerować leki doustne.
- Na podstawie badania SEAQUAMAT przyjęto średnią masę ciała pacjenta 50 kg³⁸.
- Na czas pobierania danych z [redacted] tj. 27.02.2023, dane o cenie leku Artesunate Amivas były dostępne dla 1 kraju tj. Islandii.
- Założono, że ceny raportowane na poziomie ceny *Wholesale price (in lokal currency)* to ceny hurtowe netto, które przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej stosując polski VAT na leki wynoszący 8%.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli korony islandzkiej (ISK) na złoty polski (PLN) użyto średniego kursu NBP z dnia 28.02.2023 r.

Terapia doustna:

- Ze względu na fakt, że wskazanie w badaniu AQUAMAT zawężało populację pacjentów do uczestników <15 r.ż., stosowana terapia doustna została przyjęta zgodnie z badaniem SEAQUAMAT:
 - Artezunat: 2 mg soli na kg dziennie, aby ukończyć całkowity cykl leczenia (w tym leczenie pozajelitowe) trwający 7 dni.
 - Doksycyklina: 100 mg podawane 2 razy dziennie przez 7 dni, gdy tylko pacjent mógł przyjmować leki doustne
- Na podstawie badania SEAQUAMAT przyjęto średnią masę ciała pacjenta 50 kg³⁹.
- Cenę do wysokości limitu finansowania doksycykliny zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.⁴⁰
- W celu określenia ceny artezunatu p.o. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych. Odnaleziono dwie ceny leku tj.: 850 NGN⁴¹ za opakowanie zawierające artezunat 50 mg oraz 100 USD⁴² w przypadku artezunatu 100 mg. Do oszacowania kosztów leczenia posłużono się ceną w dolarach amerykańskich.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolarów amerykańskich (USD) na złoty polski (PLN) użyto średniego kursu NBP z dnia 28.02.2023 r.

Założenia dla komparatora:

- Zgodnie z badaniem rejestracyjnym za komparator przyjęto chininę.

³⁸ Dondorp A. et al., South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):717-25.

³⁹ Dondorp A. et al., South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):717-25.

⁴⁰ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [data dostępu: 15.02.2023]

⁴¹ <https://m-medic.com/anti-malaria/artesunat-12-tablets.html> [data dostępu: 16.02.2023]

⁴² <https://medzpill.com/product/artesunate-100mg-tablet/> [data dostępu: 16.02.2023]

- Dawkowanie leków przyjęto wg głównego badania rejestracyjnego SEAQUAMAT tj.: chininę podawano i.v. w dawce 20 mg/kg mc. przez 4 godziny, a następnie w dawce 10 mg/kg mc. trzy razy na dobę w ciągu 2–8 godzin, aż do rozpoczęcia podawania chininy p.o. w dawce 10 mg/kg co 8 godzin, łącznie przez 7 dni.
- Przyjęto, że wszyscy pacjenci po przyjęciu pierwszych 4 dawek leku będą tolerować leki doustne.
- Na podstawie badania SEAQUAMAT przyjęto średnią masę ciała pacjenta 50 kg⁴³.
- Na czas pobierania danych [redacted] tj. 27.02.2023, dane o cenie chininy i.v. były dostępne dla 2 krajów tj. Włoch oraz Islandii. Do wyliczeń przyjęto cenę z rynku włoskiego, która była niższa oraz raportowana na poziomie ceny *Net retail price (in local currency)*.
- Dostępna cena była ceną detaliczną netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej na podstawie ustalonej rządowej marży detalicznej naliczanej od ceny hurtowej leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej⁴⁴.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli euro (EUR) na złoty polski (PLN) użyto średniego kursu NBP z dnia 28.02.2023 r.

Terapia doustna:

- Ze względu na fakt, że wskazanie w badaniu AQUAMAT zawężyło populację pacjentów do uczestników <15 r.ż., stosowana terapia doustna została przyjęta zgodnie z badaniem SEAQUAMAT:
 - Chinina: 10 mg/kg co 8 godzin, aby ukończyć całkowity cykl leczenia trwający 7 dni
 - Doksycyklina: 100 mg podawane 2 razy dziennie przez 7 dni, gdy tylko pacjent mógł przyjmować leki doustne
- Na podstawie badania SEAQUAMAT przyjęto średnią masę ciała pacjenta 50 kg⁴⁵.
- Cenę do wysokości limitu finansowania doksycykliny zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.⁴⁶
- Na czas pobierania danych z [redacted] tj. 27.02.2023, dane o cenie chininy p.o. były dostępne dla 7 krajów tj. Szwecji, Francji, Irlandii, Islandii, Wielkiej Brytanii, Cypru oraz Niderlandów. Do wyliczeń przyjęto średnią cenę obliczoną na podstawie wszystkich dostępnych danych, które były raportowane na poziomie ceny *Net retail price (in local currency)* lub *Wholesale price (in lokal currency)*.
- Założono, że ceny raportowane na poziomie ceny *Net retail price (in local currency)* to ceny detaliczne netto, które przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej na podstawie ustalonej rządowej marży detalicznej naliczanej od ceny hurtowej leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej⁴⁷. Natomiast ceny raportowane na poziomie ceny *Wholesale price (in lokal currency)* to ceny hurtowe netto, które przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej stosując polski VAT na leki wynoszący 8%.
- Do przeliczenia cen leków z waluty lokalnej, czyli euro (EUR), funta szterlinga (GBP), korony islandzkiej (ISK) lub korony szwedzkiej (SEK) na złoty polski (PLN) użyto średniego kursu NBP z dnia 28.02.2023 r.

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 17. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 100 ISK [PLN]	3,0719	Tabela nr 041/A/NBP/2023 z dnia 28.02.2023

⁴³ Dondorp A. et al., South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):717-25.

⁴⁴ <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/refundacja-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-17712396/art-7> [data dostępu: 01.03.2023]

⁴⁵ Dondorp A. et al., South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):717-25.

⁴⁶ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [data dostępu: 15.02.2023]

⁴⁷ <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/refundacja-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-17712396/art-7> [data dostępu: 01.03.2023]

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka zalecana na podanie [mg/kg mc]	2,4	ChPL Artesunate Amivas
Cykl leczenia [dn]	1	ChPL Artesunate Amivas
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	3	ChPL Artesunate Amivas
Cena za 1 mg [PLN]		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 18. Dane wejściowe – komparator

Założenie	Wartość		Źródło
	Dawka 1	Dawka 2-4	
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,7847		Tabela nr 041/A/NBP/2023 z dnia 28.02.2023
Dawka zalecana na podanie [mg/kg mc]	20	10	Badanie rejestracyjne SEQUAMAT
Cykl leczenia [dni]	1*	1	Badanie rejestracyjne SEQUAMAT
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	3	Badanie rejestracyjne SEQUAMAT
Cena za 1 mg [PLN]			

*podanie jednorazowe

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 19. Dane wejściowe – doustny artezumat

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,4463	Tabela nr 041/A/NBP/2023 z dnia 28.02.2023
Dawka zalecana na podanie [mg/kg mc]	2	Badanie rejestracyjne SEQUAMAT
Liczba podań w ciągu dnia	1	Badanie rejestracyjne SEQUAMAT
Liczba dni leczenia	6	Badanie rejestracyjne SEQUAMAT
Cena za 1 mg [PLN]		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 20. Dane wejściowe – doustna chinina

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,7847	Tabela nr 041/A/NBP/2023 z dnia 28.02.2023
Dawka zalecana na podanie [mg/kg mc]	10	Badanie rejestracyjne SEQUAMAT
Liczba podań w ciągu dnia	3	Badanie rejestracyjne SEQUAMAT
Liczba dni leczenia	6	Badanie rejestracyjne SEQUAMAT
Cena za 1 mg [PLN]		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 21. Dane wejściowe – doksycyklina

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka zalecana na podanie [mg]	100	Badanie rejestracyjne SEQUAMAT
Liczba podań w ciągu dnia	2	Badanie rejestracyjne SEQUAMAT
Liczba dni leczenia	7	Badanie rejestracyjne SEQUAMAT
Cena za 1 mg [PLN]		Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.3. Wyniki

Koszty ocenianej technologii

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Artesunate Amivas oraz komparatora, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w badaniu rejestracyjnym SEQUAMAT.

Tabela 22. Oszacowanie kosztów rocznych

Schemat leczenia	Dawka na 1 podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka roczna [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt [PLN]
A	B	C	D	E	F=BxCxDxE	G	H=FxG
Oceniana technologia							
Dawka 1-3	120	1	3	1	360		
Koszty dodatkowe ocenianej technologii							
artezunat p.o.	100	1	1	6	600		
doksycyklina	100	1	2	7	1400		
Suma							
Komparator							
Dawka 1	1000	1*	1	1	1000		
Dawka 2-4	500	1	3	1	1500		
Koszty dodatkowe komparatora							
chinina p.o.	500	1	3	6	9000		
doksycyklina	100	1	2	7	1400		
Suma							

*podanie jednorazowe

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz analityków AOTMiT:

W Polsce pacjenci z malarią leczeni są w ramach hospitalizacji rozliczanej w obrębie grupy rozliczeniowej S60 Choroby zakaźne niewirusowe. Świadczenie to zostało wycenione na 2 362 pkt. co w przeliczeniu daje [redacted] za pobyt szpitalny trwający do 24 dni (Tabela 4). Zgodnie z danymi literaturowymi⁴⁸, pacjent przez cały okres trwania terapii przeciwmalarycznej będzie hospitalizowany, a czas trwania hospitalizacji nie powinien być dłuższy niż 12-14 dni. W ramach świadczenia pacjent otrzymuje wymagane leki. Ze względu na to, że oszacowany koszt pełnej terapii z zastosowaniem ocenianej technologii [redacted].

Badania rejestracyjne wskazują, że terapia ocenianą technologią powinna być uzupełniona terapią doustną obejmującą doksycyklinę i artezunat. Natomiast, zgodnie z ChPL, po leczeniu początkowym ciężkiej malarii z użyciem artezunatu należy zawsze przeprowadzić pełny cykl leczenia z zastosowaniem odpowiednich doustnych leków przeciwmalarycznych.

7.2 Model farmakoekonomiczny**7.2.1. Założenia**

- Ze względu na fakt, że wskazanie w badaniu AQUAMAT zawężyło populację pacjentów do <15 r.ż., dane dotyczące populacji zostały przyjęte zgodnie z badaniem SEQUAMAT.
- Średnia wieku pacjenta z rozpoznaną malarią została przyjęta na podstawie badania SEQUAMAT.
- Skuteczność kliniczna leczenia rozumiana jako różnica w śmiertelności wewnątrzszpitalnej pomiędzy ramionami interwencji i komparatora przyjęta zgodnie z wynikami w badaniu SEQUAMAT.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano maksymalny oraz minimalny zysk zdrowotny, z uwzględnieniem +/- 5 p.p zysku podstawowego.
- Jako oczekiwaną długość życia w Polsce przyjęto średnią arytmetyczną oczekiwaną długości życia w Polsce u kobiet oraz oczekiwaną długość życia w Polsce u mężczyzn. Dane do obliczeń zaczerpnięto z GUS⁴⁹.

⁴⁸ Kludkowska M. i wsp., Rodzinne zachorowanie na malarię u małżeństwa podróżującego do Kamerunu (Afryka Środkowa). Opis przypadków, Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 1, 50–58

⁴⁹ Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2021 r., Warszawa 2022, https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/16/1/trwanie_zycia_w_2021_roku.pdf [data dostępu: 22.02.2023]

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 23. Dane wejściowe do modelu

Dane wejściowe	Wynik
Średnia wieku pacjenta [lata]	29,7
Skuteczność kliniczna leczenia [p.p.]	8,3
Oczekiwana długość życia w Polsce u kobiet [lata]	79,7
Oczekiwana długość życia w Polsce u mężczyzn [lata]	71,8
Średnia oczekiwana długość życia w Polsce [lata]	75,75 ≈ 76
Próg opłacalności (3 x PKB) ⁵⁰ [PLN]	175 926

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2.3. Wyniki

W poniższej tabeli (Tabela 24) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii przy powyższych założeniach.

Tabela 24. Zyskane lata życia (LYG) uzyskane wskutek zastosowania ocenianej technologii na podstawie przyjętych założeń

Średnia wieku [lata]	Oczekiwana długość życia [lata]	Zysk +/- 5 [p.p.]	LYG
A	B	C	(B-A)*C
27,9	76	3,30	1,59
		8,30	3,99
		13,30	6,40

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Mediana wieku pacjenta z rozpoznaną malarią w Polsce jest wyższa niż średnia wieku uczestników w badaniu rejestracyjnym SEAQUAMAT i wynosi 38 lat⁵¹. Aby wyliczenia były bliższe warunkom polskim, obliczono także zyskane lata życia (LYG) dla tej wartości.

Tabela 25. Zyskane lata życia (LYG) uzyskane wskutek zastosowania ocenianej technologii dla populacji polskiej

Mediana wieku [lata]	Oczekiwana długość życia [lata]	Zysk +/- 5 [p.p.]	LYG
A	B	C	(B-A)*C
38	76	3,30	1,25
		8,30	3,15
		13,30	5,05

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

W tabeli poniżej (Tabela 26) przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej. Aktualny próg efektywności kosztów wynosi 175 926 PLN⁵².

⁵⁰ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 w Monitorze Polskim (M.P. 2022 poz. 1039) (<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20220001039/O/M20221039.pdf>) [dostęp: 02.02.2023], zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 w Polsce określona została na kwotę 58 642 zł, wobec czego wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 zł (3*58 642 zł) do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

⁵¹ Stępień M. Malaria in Poland in 2014-2018. Przegl Epidemiol. 2019;73(2):201-209.

⁵² Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 w Monitorze Polskim (M.P. 2022 poz. 1039) (<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20220001039/O/M20221039.pdf>) [dostęp: 02.02.2023], zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 w Polsce określona została na kwotę 58 642 zł, wobec czego wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 zł (3*58 642 zł) do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

Tabela 26. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej

Parametr	Oceniana technologia	Komparator	Różnica
	A	B	C=A-B
Koszt leczenia [PLN]			
Zyskane lata życia [LYG]		3,15	
Próg opłacalności		175 926	
Oszacowany ICER [PLN/LYG]			
Oszacowany ICER/próg			

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Oszacowane zyskane lata życia (ang. *life years gained*, LYG) wynoszą 3,15 dla populacji polskiej. Obliczony na podstawie dostępnych cen leków średni koszt terapii dla ocenianej technologii wynosi [redacted]. Oszacowana wartość ICER wyniosła [redacted] PLN/LYG i jest [redacted].

7.3 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Artesunate Amivas w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 07.02.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2.

W wyniku zastosowanej strategii w bazie informacji Medline (przez PubMed) odnaleziono 201 publikacji spełniających zdefiniowane warunki wyszukiwania. Dodatkowo wyniki zawężono do lat 2018-2023 otrzymując tym sposobem 58 publikacji. Ostatecznie do przeglądu systematycznego włączono jedną analizę. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznej analizy ekonomicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																																																																		
<p>nie wskazano organizacji odpowiedzialnej, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8817518/pdf/12962_2022_Article_340.pdf [data dostępu: 08.02.2023]</p>	<p>Populacja Dzieci poniżej 14 lat z ciężką malarią.</p> <p>Leczenie artezunat 60 mg</p> <p>Komparator chinina 300 mg</p> <p>Typ analizy Do modelowania postępu choroby w przypadku ciężkiej malarii użyto Modelu Markova z podziałem na pięć stanów zdrowia: 1) zdrowy lub wolny od chorób; 2) stan przejściowy niepowikłanej malarii; 3) ciężka malaria; 4) stan przejściowy hospitalizacji; 5) śmierć z powodu ciężkiej malarii. Analiza kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis) na podstawie modelu Markova z wykorzystaniem parametrów stochastycznych. Probabilistyczna analiza wrażliwości przy użyciu symulacji Monte Carlo w celu oceny wpływu niepewności związanej z szacunkami kosztów i skuteczności.</p> <p>Horizont czasowy Dożywotni.</p> <p>Perspektywa analizy Perspektywa zambijskiego świadczeniodawcy.</p> <p>Stopa dyskontowa nie podano</p> <p>Źródła danych Materiały referencyjne (publikacje rządowe, elektroniczna baza danych czasopism, artykuły konferencyjne) w celu wyodrębnienia i dostarczenia informacji związanych z kosztami, użytecznością, prawdopodobieństwem</p>	<p>preparaty do wstrzykiwania: ampułka chininy 300 mg vs. ampułka artezunatu 60 mg</p>	<p>Wyniki wskazują, że przeciętne gospodarstwo domowe wydaje 23,45 USD na epizod ciężkiej malarii, co stanowi ponad 48% średniego miesięcznego dochodu na mieszkańca. Koszty związane z każdym ciężkim epizodem malarii u dzieci w wieku poniżej 14 lat ujawniły, że opiekunowie ponieśli średnio około 10,5 USD z powodu utraty dochodów w pracy i 7,75 USD na bezpośrednie koszty medyczne.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zmienne</th> <th>Min średni koszt</th> <th>Max średni koszt</th> <th>Średni koszt (SD)</th> <th>% średniego miesięcznego dochodu na mieszkańca</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Bezpośrednie koszty medyczne</td> <td>Oplata za rejestrację</td> <td>0,15</td> <td>4,25</td> <td>0,75 (0,65)</td> <td>1,9</td> </tr> <tr> <td>Oplata za konsultację</td> <td>4,24</td> <td>17,5</td> <td>4,5 (4,1)</td> <td>11,3</td> </tr> <tr> <td>Leki/chirurgiczne</td> <td>0,25</td> <td></td> <td>2,0 (1,8)</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Badania diagnostyczne (szybkie testy diagnostyczne/laboratorium)</td> <td>0,5</td> <td>2,5</td> <td>0,5 (0,3)</td> <td>1,3</td> </tr> <tr> <td>Suma częściowa</td> <td></td> <td></td> <td>7,75</td> <td>19,3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bezpośrednie koszty pozamedyczne</td> <td>Transport</td> <td>2,0</td> <td>6,5</td> <td>5,2 (2,7)</td> <td>13,0</td> </tr> <tr> <td>Koszty pośrednie</td> <td>Utrata dochodów</td> <td></td> <td></td> <td>10,5 (0,28)</td> <td>26,25</td> </tr> <tr> <td>Koszty całkowite</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>23,45</td> <td>48,75</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stosowania artezunatu zamiast chininy generuje ICER na poziomie 91 USD (95% CI: 71,6-153,4) na jeden uniknięty zgon. Stanowi to średni koszt inkrementalny związany z zapobieganiem jednemu zgonowi związanemu z ciężką malarią u dzieci poniżej 14 roku życia w Zambii.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Leczenie</th> <th>Koszt</th> <th>QALY</th> <th>Inkrementalny</th> <th>ICER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>artezunat</td> <td>409,41</td> <td>5,99</td> <td>69,09</td> <td>0,76</td> </tr> <tr> <td>chinina</td> <td>340,32</td> <td>5,22</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Krzywa akceptowalności wskazała prawdopodobieństwo, że artezunat będzie opłacalny, wynosi około 12% bez żadnych dodatkowych nakładów. Ponadto, przy chęci zapłacenia 150 USD i 300 USD, artezunat daje prawdopodobieństwo opłacalności odpowiednio 70% i powyżej 95%.</p> <p>Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że opłacalność była najbardziej wrażliwa na koszt leku artezunatu, a następnie odpowiednio na koszt chininy i koszt hospitalizacji. Zmieniając średnie koszty o ± 30%, ICER wahał się od dominująco (-110 USD) do (240 USD) na QALY unikniętej śmierci.</p>		Zmienne	Min średni koszt	Max średni koszt	Średni koszt (SD)	% średniego miesięcznego dochodu na mieszkańca	Bezpośrednie koszty medyczne	Oplata za rejestrację	0,15	4,25	0,75 (0,65)	1,9	Oplata za konsultację	4,24	17,5	4,5 (4,1)	11,3	Leki/chirurgiczne	0,25		2,0 (1,8)	5	Badania diagnostyczne (szybkie testy diagnostyczne/laboratorium)	0,5	2,5	0,5 (0,3)	1,3	Suma częściowa			7,75	19,3		Bezpośrednie koszty pozamedyczne	Transport	2,0	6,5	5,2 (2,7)	13,0	Koszty pośrednie	Utrata dochodów			10,5 (0,28)	26,25	Koszty całkowite				23,45	48,75	Leczenie	Koszt	QALY	Inkrementalny	ICER	artezunat	409,41	5,99	69,09	0,76	chinina	340,32	5,22		
	Zmienne	Min średni koszt	Max średni koszt	Średni koszt (SD)	% średniego miesięcznego dochodu na mieszkańca																																																																
Bezpośrednie koszty medyczne	Oplata za rejestrację	0,15	4,25	0,75 (0,65)	1,9																																																																
	Oplata za konsultację	4,24	17,5	4,5 (4,1)	11,3																																																																
	Leki/chirurgiczne	0,25		2,0 (1,8)	5																																																																
	Badania diagnostyczne (szybkie testy diagnostyczne/laboratorium)	0,5	2,5	0,5 (0,3)	1,3																																																																
Suma częściowa			7,75	19,3																																																																	
Bezpośrednie koszty pozamedyczne	Transport	2,0	6,5	5,2 (2,7)	13,0																																																																
Koszty pośrednie	Utrata dochodów			10,5 (0,28)	26,25																																																																
Koszty całkowite				23,45	48,75																																																																
Leczenie	Koszt	QALY	Inkrementalny	ICER																																																																	
artezunat	409,41	5,99	69,09	0,76																																																																	
chinina	340,32	5,22																																																																			

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	<p>przejęcia i skutecznością w leczeniu ciężkiej malarii.</p> <p>Strategie wyszukiwania obejmowały nazwy leków generycznych, marki, skuteczność, współczynniki ryzyka itp.</p> <p>Zbieranie danych trwało od 01.01.2020 r. do 31.10.2020 r.</p> <p>Analizę przeprowadzono w listopadzie 2020 r.</p> <p>Do oszacowań jakości życia wykorzystano wizualną skalę analogową (ang. <i>visual analogue scale</i>, VAS) opartą na skali stosowanej jako część EQ-5D.</p> <p>Do określenia miesięcznych kosztów każdego leczenia wykorzystano roczny raport kwantyfikacyjny Zambii dotyczący towarów przeciw malarii w latach 2017–2018.</p> <p>Inne koszty uzyskano z lokalnych dokumentacji zamówień szpitalnych i lokalnych hurtowni ków oraz opublikowanej literatury.</p> <p>Koszt podania leku w przeliczeniu na dawkę artezunatu i chininy obejmował odpowiednio: parę rękawiczek do badań, 2 igły, strzykawkę 5 mg, 2 igły, strzykawkę 5 mg, 1000 ml soli fizjologicznej, zestaw do infuzji i.v. W modelu uwzględniono również koszty diagnostyki. Koszty leczenia ciężkiej malarii zostały podzielone na leczenie farmakologiczne, laboratoryjne i opiekę pielęgniarską.</p> <p>Wszystkie przeliczenia kosztów z kwaczy zambijskiej na dolara amerykańskiego zostały oparte na kursie wymiany z końca miesiąca października 2020 r.</p>		

Źródło: Mtalimanja M. et al., Economic evaluation of severe malaria in children under 14 years in Zambia. *Cost Eff Resour Alloc.* 2022 Feb 5;20(1):4. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8817518/pdf/12962_2022_Article_340.pdf [dostęp: 08.02.2023]

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: artesunate amivas, artesunate w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych.

Podsumowanie

Analiza ekonomiczna odnaleziona w ramach przeglądu systematycznego dotyczyła oceny ekonomicznej artesunatu w porównaniu do chininy w leczeniu malarii w Zambii. Zgodnie z wynikami analizy podstawowej efekty zdrowotne wyniosły odpowiednio dla artesunatu i chininy: 5,99 QALY i 5,22 QALY, natomiast ICER dla artesunatu vs. chinina wyniósł ok. 91 USD/QALY. Analizy wykazały, że korzyści zdrowotne związane ze stosowaniem artesunatu u dzieci z ciężką malarią są opłacalne w porównaniu ze stosowaniem chininy przy powszechnie akceptowanym progu gotowości do zapłaty. Ponadto leczenie wykazało zwiększone koszty i zwiększoną skuteczność. Jednocześnie niektóre przypadki wykazały, że leczenie kosztuje mniej i ma większą skuteczność niż lek porównawczy. Terapia artesunatem jest wysoce opłacalnym sposobem leczenia ciężkiej malarii w Zambii i można przewidywać, że znacznie zmniejszy śmiertelność spowodowaną tą chorobą.

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Artesunate Amivas.

7.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Artesunate Amivas we wskazaniu do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.02.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych artesunate amivas, artesunate. W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ocenianej technologii.

7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Oszacowane zyskane lata życia (ang. *life years gained*, LYG) wynoszą 3,15 dla populacji polskiej. Obliczony na podstawie dostępnych cen leków średni koszt terapii dla ocenianej technologii wynosi [REDACTED], a dla komparatora [REDACTED].

Oszacowana wartość ICER wyniosła ok. [REDACTED] i nie przekracza progu refundacyjnego, wskazując na niską cenę w stosunku do oferowanych korzyści zdrowotnych.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 artykuł z analizą ekonomiczną dla płatnika zambijskiego. Zgodnie z wynikami analizy podstawowej efekty zdrowotne wyniosły odpowiednio dla artezunatu i chininy: 5,99 QALY i 5,22 QALY, natomiast ICER dla artezunatu vs. chinina wyniósł ok. 91 USD/QALY. Analizy wykazały, że korzyści zdrowotne związane ze stosowaniem artezunatu u dzieci z ciężką malarią są opłacalne w porównaniu ze stosowaniem chininy przy powszechnie akceptowanym progu gotowości do zapłaty. Ponadto leczenie wykazało zwiększone koszty i zwiększoną skuteczność. Jednocześnie niektóre przypadki wykazały, że leczenie kosztuje mniej i ma większą skuteczność niż lek porównawczy. Terapia artezunatem jest wysoce opłacalnym sposobem leczenia ciężkiej malarii w Zambii i można przewidywać, że znacznie zmniejszy śmiertelność spowodowaną tą chorobą.

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Artesunate Amivas ani rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ocenianej technologii.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badania rejestracyjne przeprowadzane były w latach 2003-2005 (SEAQUAMAT) i 2005-2010 (AQUAMAT).
- Badania prowadzone metodą otwartej próby.
- Oba schematy w podaniu doustnym (artezunat oraz chininę) podawano w skojarzeniu z doksycykliną (z wyjątkiem dzieci w wieku <8 lat i kobiet w ciąży).
- Badanie AQUAMAT dotyczyło pacjentów do 15 r.ż.
- Nie oceniano jakości życia.

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.
- Badanie SEAQUAMAT przeprowadzono u pacjentów przyjętych do szpitala w Bangladeszu, Indiach, Indonezji i Mjanmie (Birma). 74% badanych to mężczyźni, 26% kobiety. 14% badanych stanowiły dzieci (<15 lat).
- Badanie AQUAMAT przeprowadzono w Afryce (Mozambik, Gambia, Ghana, Kenia, Tanzania, Nigeria, Uganda, Rwanda i Demokratyczna Republika Konga) w grupie dzieci w wieku do 15 lat. 48 % badanych stanowiły dziewczynki a 52% chłopcy.
- Z uwagi na miejsce prowadzenia badań mogą wystąpić różnice w charakterystyce populacji i opiece medycznej.

8.3 Niepewność dodatkowych danych

- Oszacowanie wielkość populacji.
- Ceny leku (artezunat p.o.) na podstawie danych ze strony internetowej. Pozostałe ceny pozyskano [redacted].

8.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Nie uwzględniono innych kosztów (poza kosztami leków).
- Założono, że wszyscy pacjenci po pierwszych 3 dawkach leku Artesunate Amivas będą tolerować leki doustne.
- Do badania rejestracyjnego SEAQUAMAT rekrutowano dzieci, których masa ciała mogła obniżyć średnią wagę pacjentów w badaniu. Z tego względu, przyjętą na podstawie badania masa ciała może być zaniżona w stosunku do populacji polskiej, w której mediana wieku pacjentów z rozpoznaną malarią wynosi 38 lat.

8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Odstąpiono od modelowania farmakoekonomicznego.
- Oszacowano niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest niepewnością związaną z przenoszalnością wyników badania do warunków polskich i oszacowaniem wielkości populacji docelowej, jednakże ryzyko istotnego błędu w oszacowaniach jest niewielkie, ze względu na stosunkowo wysoką skuteczność udokumentowaną w postaci redukcji śmiertelności i stosunkowo niską ceną. W krajach o niższym dochodzie uznano terapię za efektywną.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

Komentarz analityków AOTMiT:

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie artezunatu pozajelitowo w leczeniu ciężkiej malarii. Badania kliniczne wskazują na zmniejszenie śmiertelności - w badaniu rejestracyjnym różnica w śmiertelności pomiędzy ramionami badania u osób z ciężką malarią wynosiła 8,3 p.p. i była istotna statystycznie. Ze względu na fakt, że chinina nie jest opcją refundowaną w Polsce, oceniany efekt może być mniejszy przy wyborze innych komparatorów. Zagraniczne analizy ekonomiczne wykazały, że korzyści zdrowotne związane ze stosowaniem artezunatu u dzieci z ciężką malarią są opłacalne w porównaniu ze stosowaniem chininy. Oszacowana przez AOTMiT wartość ICER nie przekracza progu refundacyjnego, wskazując na niską cenę w stosunku do oferowanych korzyści zdrowotnych. Terapia artezunatem jest terapią wysokoefektywną kosztowo.

9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1 Populacja docelowa

Osoby dorosłe i dzieci z początkową ciężką malarią.

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

Śmiertelność wewnątrzszpitalna;

Odsetek żywych, wypisanych ze szpitala;

Odsetek powikłań neurologicznych;

Odsetek poważnych powikłań niewystępujących przy przyjęciu.

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

Badanie SEAQUAMAT:

Śmiertelność u pacjentów z ciężką postacią malarii poniżej 19,8%.

Odsetek żywych, wypisanych ze szpitala pacjentów powyżej 85,3%.

Powikłania neurologiczne poniżej 0,5%.

Badanie AQUAMAT:

Śmiertelność u dzieci z ciężką postacią malarii poniżej 9,9%.

Trwałe następstwa neurologiczne u dzieci poniżej 3,2%

Ciężkie powikłania neurologiczne u dzieci poniżej 2,3%

10 PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Ampadu AA, et al.	Safety Experience During Real-World Use of Injectable Artesunate in Public Health Facilities in Ghana and Uganda: Outcomes of a Modified Cohort Event Monitoring Study (CEMISA), <i>Drug Saf</i> (2018) 41:871–880
Byakika-Kibwika P, et al.	Intravenous artesunate plus Artemisinin based Combination Therapy (ACT) or intravenous quinine plus ACT for treatment of severe malaria in Ugandan children: a randomized controlled clinical trial. <i>BMC Infect Dis</i> . 2017 Dec 28;17(1):794.
Byakika-Kibwika P, et al.,	Assessment of parasite clearance following treatment of severe malaria with intravenous artesunate in Ugandan children enrolled in a randomized controlled clinical trial. <i>Malar J</i> . 2018 Oct 30;17(1):400.
Davis TM, et al.	Glucose and lactate turnover in adults with falciparum malaria: effect of complications and antimalarial therapy. <i>Trans R Soc Trop Med Hyg</i> . 2002 Jul-Aug;96(4):411-7.
Dondorp A. et al.	South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. <i>Lancet</i> . 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):717-25. https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673605671760?token=45C7B7B93F31D6945DFB0F3758168F7F8F55DFDBD52134EE8505352290B9BDAE30ED1908E0F0A795399F0BC0FE857F8A&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230207133101
Dondorp AM. et al.	AQUAMAT group. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. <i>Lancet</i> . 2010 Nov 13;376(9753):1647-57. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61924-1. Epub 2010 Nov 7. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2011 Jan 8;377(9760):126. https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673610619241?token=BB096E4809113747385A177C3D0879222E9CC1265D267B094DC236B038FC494EA9D9BC22A25BDBE8097C79520C908E02&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230207133322
Eltahir HG, et al.	Comparison of artesunate and quinine in the treatment of Sudanese children with severe Plasmodium falciparum malaria. <i>Trans R Soc Trop Med Hyg</i> . 2010 Oct;104(10):684-6., Epub 2010 Jun 17.
Eltahir HG, et al.	No Reduction in Hemoglobin Level in Severe Plasmodium falciparum Malaria Treated with Artesunate in Central Sudan. <i>J Trop Pediatr</i> . 2017 Feb;63(1):18-22., Epub 2016 Jun 30
Mtalimanja M. et al.	Economic evaluation of severe malaria in children under 14 years in Zambia. <i>Cost Eff Resour Alloc</i> . 2022 Feb 5;20(1):4. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8817518/pdf/12962_2022_Article_340.pdf
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CDC 2022	Treatment Guidelines for Clinicians https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians1.html
Kenya Ministry of Public Health and Sanitation 2016	National guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of malaria in Kenya, Fifth Edition, Ministry of Health, April 2016 https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00N1G9.pdf
NHS UCLH 2016	R. Bailey et al., Malaria diagnosis and treatment guideline, University College London Hospitals, NHS Foundation Trust, November 2016 https://www.uclh.nhs.uk/our-services/find-service/tropical-and-infectious-diseases/htd-guidelines
WHO 2022	WHO Guidelines for malaria https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria
Pozostałe publikacje	
BioMedTracker	https://www.biomedtracker.com/
ClinicalTrials	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04516317?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=1 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01122134?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=2 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01828333?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=3 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05140278?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=4 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04675931?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=5 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00522132?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=6 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02563704?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=7 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01955382?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=8 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01374126?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=9 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01805232?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=10 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00342043?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=11 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00341003?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=12 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01641289?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=13 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04037332?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=14

	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03568344?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=15 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01204411?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=16 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00616304?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=17 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02694874?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=18 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02492178?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=19 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02671175?term=artesunate&cond=Severe+Malaria&draw=2&rank=20
Czarkowski MP. et al.	Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2021 roku, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Warszawa 2022 http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/Ch_2021.pdf
Drugs	https://www.drugs.com/price-guide/artesunate https://www.drugs.com/price-guide/quinine https://www.drugs.com/price-guide/qualaquin#
EMA, Assessment report, Artesunate Amivas	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/artesunate-amivas-epar-public-assessment-report_en.pdf
EMA, ChPL, Artesunate Amivas	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/artesunate-amivas-epar-product-information_pl.pdf
EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html
FAERS	https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis
Główny Urząd Statystyczny	<p>Prognoza ludności na lata 2014 – 2050, Warszawa 2014, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html</p> <p>Rocznik Demograficzny, Warszawa 2022, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2022,3,16.html</p> <p>Trwanie życia w 2021 r., Warszawa 2022, https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosc/5470/2/16/1/trwanie_zycia_w_2021_roku.pdf</p>
Interna Szczeklik	https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.XI.G.2.1 https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.153.1.6
Kacprzak K., Czarnecki P.	Alkaloidy kory chinowej – małe cząsteczki, które wiele mogą, Wiadomości chemiczne 2013, 67, 5-6
Kłudkowska M. i wsp.,	Rodzinne zachorowanie na malarię u małżeństwa podróżującego do Kamerunu (Afryka Środkowa). Opis przypadków, Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 1, 50–58
Medix	https://m-medix.com/anti-malaria/artesunat-12-tablets.html
Medz-pills	https://medz-pills.com/product/artesunate-100mg-tablet/
NBP	https://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/kursya.htm
NIZP PZH	<p>NIZP PZH, Malaria (agregat) - Polska, lata 1958-2017 (liczba przypadków, zapadalność, hospitalizacja), https://epibaza.pzh.gov.pl/dataset/malaria-zimnica</p> <p>Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku, Warszawa 2020, http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf</p> <p>Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2020 roku, Warszawa 2021, http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2020/Ch_2020.pdf</p> <p>Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2021 roku, Warszawa 2022, http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/Ch_2021.pdf</p> <p>Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic, Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2022 r. oraz w porównywalnym okresie 2021 r., http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/INF_22_12B.pdf</p>
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej https://dziennikustaw.gov.pl/D2016000035701.pdf

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 31 grudnia 2020 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 31 grudnia 2020 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000290/O/D20210290.pdf
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r
Obwieszczenie Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r.	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 w Monitorze Polskim (M.P. 2022 poz. 1039) (https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20220001039/O/M20221039.pdf)
OpenLEX	https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/refundacja-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-17712396/art-7
Severemalaria	https://www.severemalaria.org/severe-malaria/severe-malaria-criteria-features-definition
Stępień M.	Malaria in Poland in 2014-2018. Przegl Epidemiol. 2019;73(2):201-209.
Thomas CM. et al.	Food and Drug Administration Approval of Artesunate for Severe Malaria: Enough to Achieve Best Practice?, Clinical Infectious Diseases, Volume 76, Issue 3, 1 February 2023, Pages e864–e866, https://doi.org/10.1093/cid/ciac728
UNICEF	https://supply.unicef.org/s1560600.html#:~:text=Quinine%20dihydrochloride%20injection%20300mg%2Fml%20in%20a%202ml%20ampoule%2C,Indicative%20Price%204.05%20USD%20Add%20to%20My%20List
Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r.	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20220002561/U/D20222561Lj.pdf
Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r.	Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20220001657/U/D20221657Lj.pdf
URPL	https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%20C5%84stwa
VigiAccess	https://vigiaccess.org/
WHO	https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria
Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ z dnia 31 stycznia 2023 r.	Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające Zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1 EPAR Artesunate Amivas – wybrane fragmenty

Disease or condition

Malaria is a potentially fatal illness caused by protozoal infection of red blood cells (RBC) with parasites belonging to the genus Plasmodium, transmitted to humans by the bite of a Plasmodium-infected female anopheline mosquito usually between dusk and dawn.

Epidemiology

Malaria transmission occurs in five WHO regions. Globally, an estimated 3.4 billion people in 92 countries are at risk of being infected with malaria and developing disease and 1.1 billion are at high risk (>1 in 1000 chance of getting malaria in a year). According to the World Malaria Report 2018, there were 219 million cases of malaria globally in 2017 (uncertainty range 203–262 million) and 435,000 malaria deaths, representing a decrease in malaria cases and deaths rates of 18% and 28% since 2010, respectively. The burden was heaviest in Africa, where an estimated 93% of all malaria deaths occurred, and in children aged under 5 years, who accounted for 61% of all global deaths. In the EU and in the US, malaria occurs in returning travelers or very recent immigrants from malaria endemic areas. Severe malaria occurred in 293, 259 and 306 US residents in 2014, 2015 and 2016, respectively. In Europe in 2018, the total number of all malaria cases (uncomplicated and severe combined) was 8,349 (ECDC-2020a). However, as in the US, the proportion of severe cases in Europe was very low, typically 10% of the total.

Clinical presentation, diagnosis

The signs and symptoms of malaria illness commonly include fever, headache, back pain, chills, increased sweating, myalgia, nausea, vomiting, diarrhea and cough. Untreated infections in malarianaïve patients due to Pf can rapidly progress to coma, renal failure, respiratory distress and death. The WHO defines severe falciparum malaria according to one or more clinical features occurring in the presence of Pf asexual parasitaemia:

Impaired consciousness: Glasgow coma score <11 in adults or Blantyre coma score <3 in children.

Multiple convulsions: More than 2 episodes in 24 hours.

Prostration: Generalised weakness - unable to sit, stand or walk without assistance.

Significant bleeding: Including recurrent or prolonged bleeding from the nose, gums or venipuncture sites, hematemesis or melena.

Shock: Compensated shock (defined as capillary refill ≥ 3 seconds or temperature gradient on leg but no hypotension or decompensated shock (defined as systolic blood pressure <80 mmHg in adults or <70 mmHg in children, with evidence of impaired perfusion).

Pulmonary edema: Pulmonary edema radiologically confirmed or oxygen saturation <92% on room air with respiratory rate >30/min, often with chest in drawing and crepitations on auscultation.

These clinical features are accompanied by one or more laboratory findings that may include:

- Hypoglycemia: Blood or plasma glucose <2.2 mmol/L (40 mg/dL).
- Acidosis: A base deficit of >8 mEq/L or plasma bicarbonate <15 mmol/L or venous plasma lactate ≥ 5 mmol/L. Severe acidosis manifests as respiratory distress (rapid, deep, labored breathing).
- Severe malarial anemia: Hemoglobin ≤ 5 g/dL or hematocrit $\leq 15\%$ in children <12 years (≤ 7 g/dL and <20%, respectively, in adults) with parasitemia >10,000/ μ L.
- Hyperparasitemia: Pf parasitemia >5%.
- Renal impairment: Blood creatinine >265 μ mol/L (3 mg/dL) or BUN >20 mmol/L.
- Jaundice: Bilirubin >50 μ mol/L (3 mg/dL) with >100,000 parasites/ μ L.

Severe vivax malaria is defined as for Pf malaria but with no parasite density thresholds. Severe knowlesi malaria is defined as for Pf malaria, but with 2 density thresholds: either hyperparasitemia >100,000/ μ L or ~2% or jaundice with parasite density >20,000/ μ L.

Complicated malaria is defined as malaria complicated by conditions precluding oral treatment thus making parenteral therapy preferable. Complicated malaria does not equate with severe malaria since the term

encompasses malaria infections not meeting the WHO (2015) criteria for severe malaria but in which the patient may benefit from parenteral treatment.

The proportion of suspected malaria cases receiving a malaria diagnostic test has increased markedly since 2010, especially in Africa, mainly due to an increase in the use of rapid diagnostic tests. Thus, rather than relying on microscopy of thin and thick films, which requires trained personnel and appropriate laboratory equipment, cases may be diagnosed using finger prick samples using tests that pick-up antigens of plasmodial species. Some of these tests can be used in remote areas and lead to rapid institution of treatment. The sensitivity and specificity of commercially available tests is variable but has been improving in recent years and WHO has issued guidance of criteria for test selection.

Management

Quinine was the mainstay of treatment of severe malaria since the introduction of Cinchona Bark to European medicine in the 1630s until the rediscovery of artemisinin in China in 1972 and the subsequent synthesis of artemether and artesunate, which provided highly effective alternatives to quinine. Artemisinin derivatives are now widely recognised to be the most rapidly acting of all the antimalarial drugs. Prior to 2005, the largest clinical trials performed in severe malaria had compared artemether to quinine but overall survival was not significantly different. A pilot comparison of intravenous (IV) artesunate (AS) and IV quinine then showed that mortality was 22% in the quinine group and 12% in the AS group.

The South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) Consortium compared IV AS to IV quinine for severe malaria in 1461 (mostly adult) Asian patients and found that AS was statistically superior to quinine in preventing death. This was followed by a study of similar design in 5,425 African children in 2010 (African Quinine Artesunate Malaria Trial [AQUAMAT]), which also showed that AS was superior to quinine in preventing mortality.

These trials led to the adoption of IV AS for primary therapy for this disease worldwide. Based on high quality evidence, the WHO issued a strong recommendation for the use of IV or IM AS in patients with severe malaria for at least 24 h and until oral medication is possible. The recommended oral follow-on treatment consists of 3 days of an artemisinin-based combination therapy.

In Europe, there are no medicinal products specifically authorised for the initial treatment of severe malaria. There is one antimalarial available for IV administration, but it is licensed only in France as SURQUINA (IV quinine). While many EU centres have moved to use of IV artesunate for initial treatment of severe malaria, the available products are either the WHO-prequalified (2011) Guilin formulation or artesunate formulations manufactured or approved in other jurisdictions.

11.2 Strategie wyszukiwania

Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Artesunate Amivas w bazie Cochrane Library [data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2023 r.]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"):ti,ab,kw	1 423 990
#2	("artesunate amivas"):ti,ab,kw	0
#3	("artesunate"):ti,ab,kw	1 191
#4	#2 OR #3	1 191
#5	("severe malaria" OR "severe marsh fever" OR „severe plasmodiosis"):ti,ab,kw	1 463
#6	("initial treatment"):ti,ab,kw	96 360
#7	#5 AND #6	172
#8	#1 AND #4 AND #7	39

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Artesunate Amivas w bazie Medline via PubMed [data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2023 r.]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 698 292

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	artesunate amivas	1
#3	artesunate	3 675
#4	#2 OR #3	3 675
#5	"severe malaria" OR "severe marsh fever" OR "severe plasmodiosis"	11 127
#6	initial treatment	851 354
#7	#5 AND #6	600
#6	#1 AND #4 AND #7	29

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Artesunate Amivas w bazie Embase via Ovid [data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2023 r.]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	„random*“ .af.	2 160 645
#2	randomized controlled trial.af.	1 024 058
#3	controlled clinical trial.af.	496 937
#4	placebo.af.	514 935
#5	clinical trials.af.	497 682
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2 865 683
#7	artesunate amivas	1
#8	artesunate	8 268
#9	#7 OR #8	8 268
#10	severe malaria.af	4 951
#11	severe marsh fever.af	0
#12	severe plasmodiosis.af	0
#13	#10 OR #11 OR #12	4 951
#14	initial treatment	41 832
#15	#13 AND #14	19
#16	#6 AND #9 AND #15	5

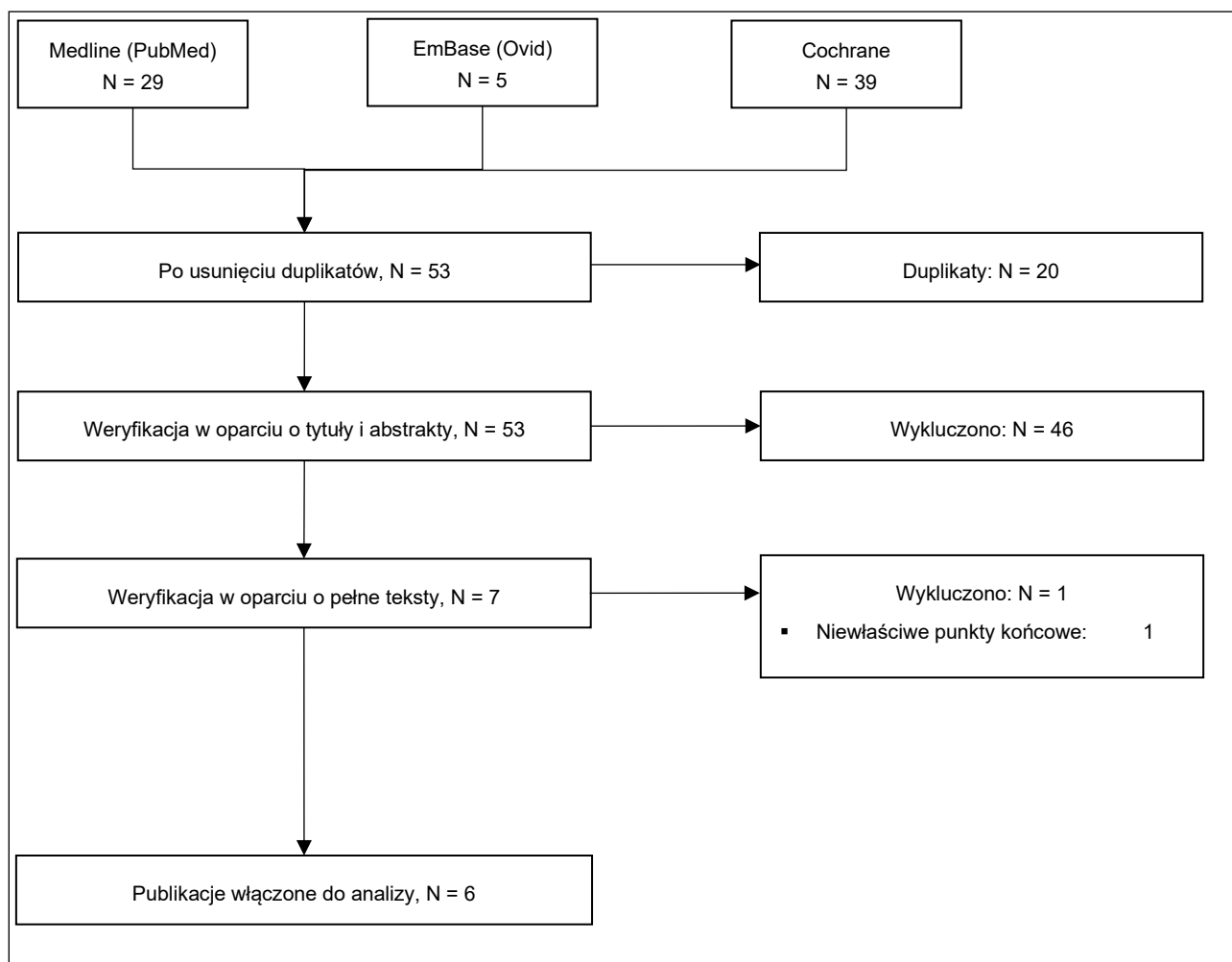
Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla leku Artesunate Amivas [data ostatniego wyszukiwania: 07.02.2023 r.]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((artesunate amivas) OR (artesunate)) AND (english[Filter])	3 484
#2	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 541 087
#3	#1 AND #2	201
#4	#3 AND Filters: from 2018 - 2023	58

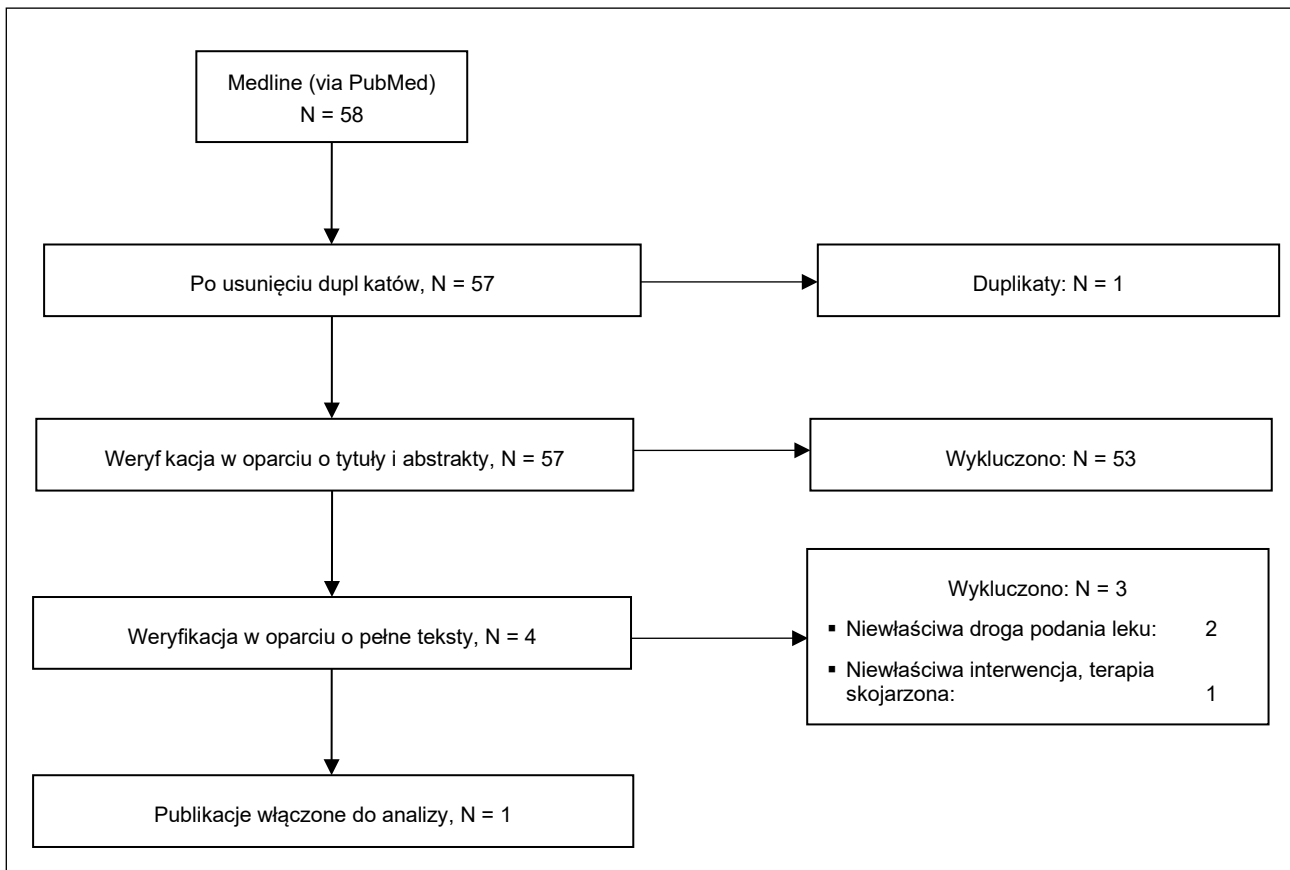
Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

11.3 Diagramy selekcji publikacji



Rysunek 1. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Artesunate Amivas

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.



Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Artesunate Amivas

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.