



Rekomendacja nr 194/2014

z dnia 4 sierpnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli* (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli* (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Erwinia L-asparaginaza w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Ze względu na znacznie wyższy koszt terapii w porównaniu do technologii obecnie stosowanych, zastosowanie omawianej terapii powinno być ograniczone do pacjentów u których wystąpiła nadwrażliwość na L-asparaginazę, oraz kiedy inne metody terapeutyczne zostaną wyczerpane.

Odnalezione badania wskazują na nieznacznie gorszą skuteczność jednakże korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu do L-asparaginazy produkowanej przez *Escherichia coli*.

L-asparaginaza jest niezbędnym składnikiem schematów wielolekowych stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. U pacjentów u których wystąpi nadwrażliwość na natywną postać asparaginazy otrzymywaną z *Escherichia coli* oraz na jej pegylowaną formę, że jedyną opcją terapeutyczną, umożliwiającą kontynuację zaplanowanej terapii z zastosowaniem L-asparaginazy, staje się Erwinia L-asparaginaza, ze względu na jej immunologiczną odrębność w odniesieniu do tego enzymu, uzyskiwanego z *Escherichia coli*. Ponadto zdaniem eksperta klinicznego brak dostępności Erwinia L-asparaginazy spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie ponad 80% dzieci z ostrej białaczki limfoblastycznej.

Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych potwierdzają zasadność stosowania Erwinia L-asparaginazy w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej



pacjentów, u których wystąpiła reakcja immunologiczna na L-asparaginazę otrzymywaną z *Escherichia coli*.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli* (kod ICD-10: C91.0), na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL – ang. *acute lymphoblastic leukemia*) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew.

W odróżnieniu od ostrej białaczki szpikowej nie ma jednoznacznej definicji rozdziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Klasyfikacja World Health Organization (WHO) proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, ale w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25%. Postacie wyróżnione przez WHO, takie jak postać Burkitta i ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi, są zdefiniowane indywidualnie.

Wznowa ALL, świadcząca o lekooporności komórek nowotworowych, stanowi poważny problem kliniczny. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 30-40 dzieci. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć zarówno w jamie szpikowej (wznowa szpikowa), jak i w narządach pozaszpikowych - ośrodkowym układzie nerwowym, jądrach (wznowa pozaszpikowa). Wznowę mieszaną rozpoznaje się, jeżeli komórki nowotworowe pojawią się zarówno w szpiku, jak i poza nim. Wznowa szpikowa wskazuje na znaczną lekooporność komórek białaczkowych przy dobrej penetracji cytostatyków stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu do jamy szpikowej. We wznowie pozaszpikowej stwierdza się przetrwanie komórek nowotworowych w narządach, do których penetracja leków przeciwnowotworowych jest utrudniona, co może być przyczyną zbyt niskiego stężenia cytostatyków. Istotnym czynnikiem rokowniczym jest również czas wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu. Wznowy rozpoznawane wcześniej niż 18 miesięcy od daty rozpoznania pierwszego rzutu (bardzo wczesne) lub w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego rzutu (wczesne) oznaczają znaczną lekooporność komórek nowotworowych, wznowy późne (powyżej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu) wiążą się z większą szansą na przełamanie lekooporności komórek nowotworowych. U większości osób z nawrotem ALL konieczne jest zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy. Należy pamiętać, że transplantację wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, białaczka limfatyczna jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. W roku 2010 współczynnik standaryzowany dla zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosił 3,3/100 000 w populacji chłopców w wieku do 19 lat i 2,2/100 000 u dziewczynek w wieku do 19 lat. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W 2010 roku w Polsce zarejestrowano 904 nowych przypadków białaczki limfatycznej w populacji męskiej oraz 710 w populacji żeńskiej (łącznie 1 614 przypadków). Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczki limfoblastycznej w populacji męskiej i żeńskiej w wieku do 19 roku życia w Polsce w 2010 r. wyniósł odpowiednio 0,6/100 000 (24 przypadki) oraz 0,4/100 000 (17 przypadków).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Erwinase (Erwinia L-asparaginaza) jest aktualnie finansowany w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W Karcie Problemu Zdrowotnego dołączonego do zlecenia Ministra Zdrowia zamieszczono informację, iż produkt leczniczy Erwinase w dawce 10 000 IU/fiolkę jest dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu na terenie Holandii, Irlandii oraz w Stanach Zjednoczonych (jest zarejestrowany, jako lek sierocy, we wskazaniu: leczenie chorych na ALL, u których rozwinęła się nadwrażliwość na *E.coli*-asparaginazę).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Erwinase wskazania rejestracyjne obejmują:

- Erwinase jest stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.
- Pacjenci otrzymujący L-asparaginazę z *Escherichia coli* u których rozwija się nadwrażliwość na ten enzym mogą kontynuować leczenie z zastosowaniem Erwinase jako enzymem immunologicznie odrębnym.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z nadesłanymi opiniami ekspertów praktyki klinicznej oraz odnalezionymi wytycznymi postępowania w leczeniu ALL (National Comprehensive Cancer Network 2014, v.1.2014) Erwinia L-asparaginaza jest stosowana w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na L-asparaginazę, uzyskaną z *Escherichia coli*. Ponadto zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego nie istnieją inne leki, które mogłyby zastąpić preparaty L-asparaginazy w wielolekowych schematach chemioterapii, stosowanych w leczeniu ALL.

W Polsce dopuszczone do obrotu i finansowane ze środków publicznych jest natywna postać *E.coli*-asparaginazy (*E.coli*-ASP, produkt leczniczy Asparaginase 10000 medac i Asparaginase 5000 medac) oraz jej postać pegylowana (PEG-ASP, lek Oncaspar).

Należy jednakże zauważyć, iż zgodnie z opisanym w stanowiskach ekspertów standardem postępowania w Polsce w pierwszej kolejności stosowana jest natywna postać *E.coli*-ASP, zaś w przypadku wystąpienia na nią reakcji nadwrażliwości w II linii podaje się PEG-ASP. Erwinia L-asparaginaza jest natomiast stosowana dopiero w chwili wystąpienia reakcji nadwrażliwości na PEG-ASP. W związku z powyższym nie istnieją technologie lekowe, które mogłyby być uznane za technologie alternatywne względem stosowania Erwinia L-asparaginazy.

Skuteczność kliniczna

Do analizy skuteczności klinicznej stosowania Erwinia L-asparaginazy w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *E.coli*, włączono badania o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności. W wyniku przeglądu systematycznego włączono badanie AALL07P2 (publikacja Salzer 2013). Celem tego badania było określenie, czy podawanie domięśniowe 6 dawek Erwinia L-asparaginazy (w dawce 25 000 IU/m²) w schemacie 3x/tydz. (poniedziałek/środa/piątek – ang. *Monday/Wednesday/Friday, M/W/F*), pacjentom pediatrycznych i młodym dorosłym, chorym na ALL, z klinicznie potwierdzoną alergią na PEG-asparaginazę, umożliwi utrzymanie 48-godz. NSAA (ang. *Nadir Serum Asparaginase Activity*) na poziomie co najmniej 0,10 IU/ml.

Ocena parametru NSAA dla 41 chorych wykazała, iż mediana aktywności asparaginazy w 48 godz. po pierwszej dawce Erwinia-ASP wynosiła 0,684 IU/ml (zakres: poniżej granicy oznaczalności do 2,884 IU/ml), zaś u 38 (92,7%) pacjentów aktywność enzymu wynosiła co najmniej 0,100 IU/ml. Natomiast w przypadku 72-godz.NSAA w czasie 1 cyklu terapii, oznaczenie było możliwe u 43 chorych, zaś mediana aktywności asparaginazy wyniosła 0,327 IU/ml (zakres: 0,043 do 1,026 IU/ml), zaś aktywność tego enzymu było równa co najmniej 0,100 IU/ml u 38 (88,4%) pacjentów. Powyższe wyniki wskazują na to, iż w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na PEG-ASP, podanie

Erwinia-ASP, w dawce: 25 000 IU/m² x 6 dawek i.m. (podawanych w schemacie: M/W/F), może zastąpić podawanie pojedynczej dawki PEG-ASP, podawanej 1x-tydz.

Pozostałe opublikowane dane wskazują na to, iż:

- Erwinia-ASP podawana 2x/tydz. z uwagi na dobrą tolerancję i osiągnięcie terapeutycznego poziomu NSAA oraz niezaobserwowanie negatywnego wpływu na czas przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS – ang. *event-free survival*) powinna być rozważona jako opcja terapeutyczna u chorych z reakcją alergiczną na *E.coli*-ASP. (Vrooman 2010);
- *E.coli*-ASP wykazuje lepszą skuteczność niż Erwinia-ASP w fazie indukcyjnej leczenia ALL u dzieci, co równoważy nawet gorszy profil bezpieczeństwa stosowania tej formy asparaginazy (Kwok 2006);
- W przypadku *E.coli*-ASP stwierdzono więcej nieprawidłowości krzepnięcia krwi, przy czym wykazuje lepszą skuteczność niżeli Erwinia-ASP w leczeniu dziecięcych złośliwych nowotworów limfatycznych (w tym ALL). Wskaźnik nawrotów choroby był ok. 1,5 x wyższy w grupie chorych otrzymujących Erwinia-ASP, co wiązało się z krótszym czasem przeżycia wolnym od zdarzeń (EFS). Dodatkowo 6 letnie OS (SE) było wyższe w grupie *E.coli*-ASP w porównaniu do grupy Erwinia-ASP (83,9% (2,0%), vs. 75,1% (2,3%), p=0,002) (Duval 2002).

Skuteczność praktyczna

Nie analizowano skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Odniesieniu bezpieczeństwa terapii Erwinia-ASP należy podkreślić, iż zgodnie z wynikami badania *Duval 2002*, Erwinia-ASP charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż *E.coli*-asparaginaza (w badaniu tym wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść Erwinia-ASP vs. *E.coli*-ASP w częstości występowania zaburzenia krzepnięcia krwi: odpowiednio: 11,8% vs. 30,2%. p<0,0001, zaś dla większości z pozostałych obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy, jednakże widoczny był trend mniejszej częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych). Również w badaniu *Kwok 2006* w grupie chorych, otrzymujących Erwinia-ASP rzadziej występowały objawy toksyczności (takie jak: hepatotoksyczność w 3-5 stopniu nasilenia, cukrzyca, neurotoksyczność, zaburzenia krzepnięcia krwi) niżeli w grupie chorych, stosujących *E.coli*-ASP. W badaniu tym nie wykazano jednakże istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Natomiast w badaniu AALL07P2 (publikacja *Salzer 2013*), wykazano, iż ze stosowaniem Erwinia-ASP wiąże się występowanie: reakcji nadwrażliwości w 2 i 3 stopniu nasilenia (6 (10,9%) chorych), hipoglikemii od 1 do 3 stopnia (6 (10,9%) chorych) oraz zapalenia trzustki w 1 stopniu nasilenia (1 (1,8%) chory). Nie raportowano w nim natomiast przypadków krwotoków, zakrzepicy, hiperlipidemii, kwasicy ketonowej, czy zgonu.

Włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa prace Billet 1992 oraz Plourde 2014 wskazują, że do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych zachodzących w trakcie terapii Erwinia-ASP należą: infekcje, zapalenia trzustki gorączka, hiperglikemia, gorączka, neutropenia oraz gorączka neutropeniczna oraz zakrzepica.

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Erwinase do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się: nadwrażliwość, włączając pokrzywkę, obrzęk krtani, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, a nawet szok anafilaktyczny (w przypadku ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości leczenie powinno zostać natychmiast ostatecznie przerwane), zaburzenia krzepnięcia krwi (np. zakrzepica), z powodu upośledzenia syntezy białek.

Ponadto raportowano również zakrzepicę naczyń obwodowych, płucnych oraz w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, która jest potencjalnie śmiertelna, bądź może mieć opóźnione skutki w zależności od miejsca powstania. Do zaburzeń krzepnięcia przyczynia się również sama

choroba (białaczka), równoczesna terapia sterydami oraz centralne cewniki żyłne. Obserwowane działania niepożądane są zazwyczaj odwracalne.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) w pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych odnośnie zastosowania Erwinia L-asparaginazy w leczeniu pacjentów z ALL. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań odnaleziono analizę ekonomiczną Tong 2013.

Celem badania Tong 2013 było oszacowanie kosztów leczenia L-asparaginazą dzieci chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL). Ocenę przeprowadzono dla zastosowania różnych postaci asparaginazy stosowanej w ramach fazy intensyfikacji protokołu leczenia *Dutch Childhood Oncology Group* ALL-10 (DCOG ALL-10). W analizie porównywano koszty stosowania 3 preparatów asparaginazy: pozyskiwanej z bakterii *E.coli* (natywna), PEG-Asparaginaza oraz Erwinia L-asparaginazy (Erwinazę). Porównano 3 scenariusze, w których rozważano odmienne schematy zastosowania poszczególnych preparatów asparaginazy z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia nadwrażliwości na asparaginazę natywną oraz pegylowaną.

Obliczone dla scenariusza 1 analizy średnie koszty 30 tygodniowego leczenia protokołem DCOG ALL-10 w ramach terapii intensyfikującej dla pacjentów z grupy średniego ryzyka wynosiły 71 147 USD ± 35 763 USD na 1 osobę. Koszty związane z zakupem i podaniem asparaginazy pochłaniały 47% tej kwoty (33439 USD), koszty opieki szpitalnej i dziennej nad pacjentami wyniosły 15%. Średni koszt leczenia pacjenta bez alergii na PEG-Asparaginazę wynosił 57 893 USD ± 16 247 USD i był znacząco niższy niż w grupie z alergią gdzie wynosił 113 558 USD ± 47 187 USD.

Oszacowane dla scenariuszy 2 i 3 średnie koszty 30 tygodniowego leczenia protokołem DCOG ALL-10 w ramach terapii intensyfikującej dla pacjentów z grupy średniego ryzyka bez alergii na asparaginazę z *E.coli* wynosiły 47 610 USD ± 13,317 USD na 1 osobę. Terapia pacjentów ze scenariusza 2 z alergią (podawanie preparatu Erwinaza po stwierdzeniu nadwrażliwości) kosztowała 133 554 USD ± 31 252 USD. Dla pacjentów z alergią na natywną formę asparaginazy ze scenariusza 3 koszty terapii wynosiły 53 978 USD ± 24 538 USD. Koszty terapii w scenariuszu 3 w przypadku wystąpienia alergii na PEG-Asparaginazę i przejścia na leczenie preparatem Erwinaza wynosiły 25 719 USD ± 30 623 USD.

Należy podkreślić fakt, że wyniki powyższej analizy nie mogą zostać bezpośrednio przełożone na warunki polskie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według danych uzyskanych od Narodowego Funduszu Zdrowia łączny koszt refundacji PEG-Asparaginazy we wskazaniu ICD-10: C91.0 w okresie 01.2011-05.2014 wyniósł 802 207,98 PLN (leczono nią 313 pacjentów). Średni koszt terapii jednego pacjenta w tym czasie wahał się od 2 097,04 PLN do 3 367,08 PLN.

W okresie 01.2011-05.2014 terapia wnioskowaną technologią była finansowana w ramach chemioterapii niestandardowej łącznie u 111 pacjentów, zaś wysokość refundacji łącznie to 4 098 810,21 PLN. Średni roczny koszt leczenia jednego pacjenta w tych latach wyniósł 34 602,86 PLN.

Według wyliczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, w których założono, że produkt Erwinase zastąpi całkowicie leczenie PEG-Asparaginazą, zaś mediana rocznego kosztu wnioskowanej terapii na jednego pacjenta będzie równa 37 178,42 PLN prognozowane roczne wydatki na refundację omawianej technologii będą wynosić 3 420 414,64 PLN.

Prezes NFZ zwrócił uwagę na fakt, że w związku z wielokrotnie wyższym kosztem leczenia przy pomocy Erwinase w porównaniu do PEG-Asparaginazy, zastosowanie wnioskowanej technologii powinno być rozważane wyłącznie u pacjentów z nadwrażliwością na L-asparaginazę, u których inne metody terapeutyczne (leczenie PEG-asparaginazą) zostaną wyczerpane oraz po ustaleniu maksymalnego limitu finansowania terapii na pacjenta.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych protokołów terapii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (National Cancer Institute (NCI) z 2013 r., National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2013 r., Pan Birmingham Cancer Research Network (PBCRN) z 2011 roku, Polska Unia Onkologii (PUO) z 2013 r. oraz World Health Organization (WHO) z 2011 r.). W czterech z odnalezionych rekomendacji klinicznych (w tym wytycznych PUO z 2013 r.) L-asparaginaza była rekomendowana do stosowania w większości faz leczenia ALL, przy czym jedynie wytyczne NCCN oraz NCI z 2013 roku odnosiły się bezpośrednio do ocenianego leku Erwinase i zalecały jego stosowanie w przypadku stwierdzenia reakcji nadwrażliwości (zgodnie z treścią wytycznych NCCN: uogólnionych reakcji alergicznych lub anafilaksji) na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z *E.coli*.

Dodatkowo wytyczne NCI z 2013 r. podkreślają, iż przy zmianie stosowanej formy L-asparaginazy (natywnej czy pegylowanej postaci) na Erwinia L-asparaginazę konieczne jest zwiększenie częstości jej dawkowania w celu podtrzymania uzyskanego efekty terapeutycznego, z uwagi na krótszy okres półtrwania w surowicy krwi Erwinia L-asparaginazy. Udowodniono ponadto, iż zwiększona częstość stosowania tej formy L-ASP nie miała negatywnego wpływu na chorych.

Natomiast w wytycznych PUO z 2013 roku nie przedstawiono rekomendacji odnoszących bezpośrednio do podawania ocenianego leku. Jednakże zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce lek Erwinase jest podawany w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę, która jest stosowana z kolei w przypadku wystąpienia alergii na natywną postać L-asparaginazy, otrzymanej z *E.coli*.

Nie odnaleziono natomiast żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Erwinase w leczeniu ALL.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 17.07.2014 r. (znak: MZ-PLS-460-18906-3/AP/14), w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-Asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli* (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 244/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli* (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 244/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli* (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport nr: AOTM-OT-430-4/2014. ERWINIA L-ASPARAGINAZA we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli* (kod ICD-10: C91.0). Ocena świadczenia opieki zdrowotnej.