



Rekomendacja nr 204/2014

z dnia 25 sierpnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna; C83.5 chłoniak nieziarniczny limfoblastyczny (rozlany), realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna; C83.5 chłoniak nieziarniczny limfoblastyczny (rozlany), realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) i C83.5 (chłoniak nieziarniczny limfoblastyczny (rozlany)), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Oceniana technologia stanowiła już przedmiot prac Agencji w grudniu 2013 r. Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady, nie rekomendował usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach klasyfikowanych, jako ICD-10: C91.0 oraz 83.5.

Analiza zaktualizowanych danych klinicznych, w odniesieniu do zasadności finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, w opinii Prezesa Agencji, uzasadnia odstąpienie od wcześniej prezentowanego stanowiska.

Populacja pacjentów, dla których nelarabina stanowi potencjalną opcję terapeutyczną, jest niewielka, jednak stosunek możliwych do uzyskania korzyści zdrowotnych do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych nakazuje zachowanie dużej ostrożności.



Opisane w literaturze występowanie neurologicznych działań niepożądanych podczas stosowania nelarabiny, w tym paraplegii, potwierdza, że neurotoksyczność neralabiny jest zasadniczym ograniczeniem możliwości jej stosowania.

Ze względu na brak badań klinicznych porównujących nelarabinę z jakąkolwiek inną opcją medyczną odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej, a ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu odstąpiono od wykonania analizy wpływu na budżet.

Koszt terapii neralabiną są niewspółmierne w stosunku do możliwych do uzyskania korzyści zdrowotnych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna; C83.5 chłoniak nieziarniczny limfoblastyczny (rozlany), realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Nelarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna, C83.5 - chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny była przedmiotem prac Agencji w 2013 r. W procesie realizacji aktualnego zlecenia wykorzystano wyniki z raportu AOTM-OT-431-37/2013 oraz przeprowadzono ich aktualizację.

Problem zdrowotny

C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna, C83.5 Chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, *lymphoblastic lymphoma*) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi (ALL). Pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku: odpowiednio 20% lub więcej i poniżej 20%. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku obie postaci są uważane za tę samą jednostkę chorobową.

Wyróżnia się ALL/LBL z linii limfocytów B i T, a w obrębie każdej z podgrup podtypy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych.

Obie postaci ALL/LBL występują najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest ona największa u osób starszych (>65 lat). Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana.

Przebieg choroby jest bardzo agresywny, a objawy kliniczne rozwijają się w ciągu kilku tygodni. Wyróżnia się:

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku i związanej z tym neutropenii (zakażenia), niedokrwistości (osłabienie) i małopłytkowości (skaza krwotoczna);
- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziony (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości i in.), śródpiersia (duszność, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);
- objawy ogólne, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość.

Ze względu na stosunkowo małą liczbę chorych i brak stosownych badań randomizowanych nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ALL/LBL. Poszczególne narodowe grupy badawcze wypracowały oryginalne protokoły dostosowane do własnych doświadczeń i specyficznych dla kraju uwarunkowań.

W Polsce protokoły leczenia ALL/LBL u dorosłych są opracowywane, a ich realizację koordynuje Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group). Aktualny program jest oznaczony akronimem PALG ALL6.

Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10⁻³. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, *autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10⁻³ w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10⁻⁴ w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w skojarzeniu z chemioterapią.

Opis wnioskowanego świadczenia

Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Nelarabina jest szybko demetylowana przez deaminazę adenozyliny (ADA) do ara-G i następnie ulega wewnątrzkomórkowo fosforylacji przez kinazę deoksyguanozynową i kinazę deoksycytydynową do swojego metabolitu 5'-monofosforanu. Metabolit monofosforanowy jest następnie przekształcany do aktywnego 5'-trójfosforanu, ara-GTP. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny. *In vitro*, limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny (ara-GTP jest katabilizowana z podobną szybkością w limfocytach T i B, jednakże początkowe stężenie ara-G i wewnątrzkomórkowa ekspozycja są wyższe w komórkach T).

Nelarabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

Wniosek dotyczy podania nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna, C83.5 - chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny.

W Polsce nelarabina jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach programu jakim jest chemioterapia niestandardowa.

Alternatywna technologia medyczna

We wnioskowanych wskazaniach zarejestrowanych i finansowanych jest wiele leków wchodzących w skład standardowej chemioterapii, m.in. leki alkilujące, cytarabina, winkrystyna.

Skuteczność kliniczna

W 2013 roku nelarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna, C83.5 - chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny, była przedmiotem rozważań

Rady i wydania przez Prezesa Agencji rekomendacji. Został wtedy przygotowany raport nr: AOTM-OT-431-37/2013. Ponieważ aktualna ocena dotyczy wcześniej ocenianych wskazań, w celu przygotowania niniejszej rekomendacji zostały przypomniane informacje z raportu AOTM-OT-431-37/2013 oraz została przeprowadzona ich aktualizacja.

Ze względu na brak przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej włączono wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych:

- Berg 2005 – otwarte badanie II fazy w populacji w wieku <21 lat,
- DeAngelo 2007 – badanie II fazy w populacji pacjentów dorosłych,
- Gökbüget 2011 – badanie II fazy w populacji pacjentów dorosłych.

W wyniku wykonanej aktualizacji przeglądu wykonanego w ramach prac nad raportem AOTM-OT-431-37/2013 nie odnaleziono nowych opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego nelarabina u chorych z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD10: C91.0 i C 83.5 spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Odnaleziono publikację jednoramiennego badania II fazy, którego celem była ocena skuteczności intensywnej chemioterapii w skojarzeniu z nelarabiną w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz chłoniakiem limfoblastycznym (publikacja Jain 2014). Ponieważ badanie to oceniało skuteczność schematu 7 lekowego hyper-CVAD (doksorubicyny, cyklofosfamidu, cytarabiny, deksametazonu, metotreksatu, winkrystyny, nelarabiny), czyli terapii skojarzonej, wyniki tego badania zostały przedstawione w analizie skrótowo. Ponadto odnaleziono 1 opis przypadku Ngo 2014 dotyczący wystąpienia neurotoksyczności w trakcie leczenia nelarabiną.

W badaniu Berg 2005 u 27% pacjentów z co najmniej 2 wznową choroby otrzymujących nelarabinę w dawce 650mg/m² (dawka zarejestrowana do stosowania u dzieci i młodzieży) zaobserwowano odpowiedź na leczenie ogółem, a całkowita odpowiedź wystąpiła u 24% pacjentów. W grupie pacjentów w 1. wznowie choroby odpowiedź uzyskano u 55% pacjentów, natomiast odpowiedź całkowitą u 48% pacjentów. Zgodnie z informacjami z publikacji EPAR w grupie pacjentów w 1. wznowie: mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 273 tygodnie, współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 33%, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 33 tygodnie. W grupie pacjentów z ≥2 wznową choroby mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12.3 tygodni, współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 14%, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 13 tygodni.

W badaniu DeAngelo 2007 odpowiedź na leczenie uzyskano u 41% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20 tygodni. Odpowiedź ogółem uzyskano u 37% pacjentów, odpowiedź częściową u 16% pacjentów; współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 37%. W grupie pacjentów po 1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej odpowiedź ogółem uzyskano u 55% pacjentów, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 19,8 tygodnia, odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 36%. U pacjentów po >1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej odpowiedź ogółem uzyskano u 36% pacjentów, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20 tygodni, odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 25%. W wyniku retrospektywnej analizy danych ustalono, iż u 7 spośród pacjentów uczestniczących w badaniu DeAngelo 2007 przeprowadzono SCT.

W badaniu Gökbüget 2011 odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie wyniósł 36%. 80% pacjentów, którzy uzyskali CR poddano SCT. U 33% pacjentów po SCT uzyskano trwałą remisję, 4 pacjentów zmarło, u 56% pacjentów nastąpiła wznowa choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia po 3 latach od SCT wyniosło 31%. Mediana czasu do wznowy po SCT wyniosła 4 miesiące (zakres 1-24 miesiące), a mediana przeżycia całkowitego 41 miesięcy (zakres 13-85 miesięcy). Analiza subpopulacji pacjentów wykazała, iż odsetek 3-letnich przeżyć wyniósł 41% i 32% odpowiednio dla grupy, która otrzymała >1 cykl terapii z zastosowaniem nelarabiny i 1 cykl terapii.

Do badania Jain 2014 włączono 40 chorych z nowo rozpoznaną T-ALL/T-LBL z medianą wieku 38 lat (19-78 lat). Dwudziestu trzech pacjentów (58%) miało T-ALL, 17 (43%) miało T-LBL.

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 97%, w tym 32 pacjentów uzyskało całkowitą remisję (CR). Procent pacjentów uzyskujących CR był podobny w grupie pacjentów z T-ALL i T-LBL (odpowiednio 89% i 94%). Nie odnotowano wystąpienia wczesnych zgonów (tj. do 4 tygodnia terapii). W 30,4 (2,4-69,2 miesiąca) miesięcznej medianie *follow-up* 28 pacjentów żyło i miało remisję.

U 13 pacjentów nastąpił nawrót choroby, a mediana czasu do nawrotu wyniosła 6,5 miesiąca (1,4-63,7 miesiąca). Prawdopodobieństwo trwania całkowitej remisji (CRD) oraz przeżycia całkowitego (OS) w okresie 3 lat wyniosło odpowiednio 65% (95% CI 46,5-78,5%) i 63% (95%CI 44-77,3%), a mediana przeżycia wolnego od choroby (DFS) wyniosła 64 miesiące.

8 spośród 40 pacjentów (20%) otrzymało wszystkie 4 kursy nelarabiny i 14 pacjentów (28%) otrzymało pełne 2 kursy nelarabiny podczas fazy konsolidacji.

Wnioski: Autorzy podkreślili brak badań dla zastosowania nelarabiny w I linii leczenia pacjentów z T-ALL i T-LBL i konieczność przeprowadzania dużego badania RCT pozwalającego ocenić rolę nelarabiny w tym leczeniu. Zgodnie z wnioskami autorów badania nelarabinę można bezpiecznie łączyć ze schematem hyper-CVAD u chorych z nowo rozpoznaną pacjentów z T-ALL / LBL.

Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa w kluczowych badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanych dawek nelarabiny u dorosłych (1500 mg/m²) i u dzieci (650 mg/m²) określono na podstawie danych uzyskanych odpowiednio od 103 dorosłych pacjentów i 84 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Iż najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego i gorączka.

Neurotoksyczność jest toksycznością ograniczającą możliwą do zastosowania dawkę nelarabiny. Podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne. Zdarzenia te obejmowały zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, oraz neuropatię obwodową o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia. Zgłaszano również przypadki związane z demielinizacją oraz wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré. Zaburzenia te nie zawsze ustępowały całkowicie po odstawieniu nelarabiny.

Prescrire wymienia nelarabinę i fludarabinę wśród leków, które mogą wywołać neuropatię obwodową. objawy neurotoksyczności fludarabiny są odwracalne, w przypadku nelarabiny neuropatia nie zawsze jest odwracalna.

W toku wyszukiwania informacji w medycznych bazach danych odnaleziono opisy przypadków działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem nelarabiny, w tym przypadek neurologicznych działań niepożądanych z martwicą kręgosłupa i nieodwracalne neurologiczne uszkodzeń kończyn dolnych oraz paraplegii.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak badań klinicznych porównujących nelarabinę z jakąkolwiek inną opcją medyczną odstąpiono od wykonania analizy. W trakcie przeprowadzonych wyszukiwani odnaleziono jedynie badania jednoramienne bez grupy kontrolnej, na podstawie których nie można wnioskować o skuteczności nelarabiny względem innych opcji terapeutycznych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu odstąpiono od wykonania analizy.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano łącznie 1 555 przypadków białaczki limfatycznej oraz 1 483 przypadki chłoniaków nieziarniczych rozlanych.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ (pismo z dnia 11.08.2014 r. znak NFZ/CF/DGL/2014/0279/W/24488/KMA) liczba wykazywanych pacjentów z rozpoznaniem C91.0 wynosi ok. 3 000 rocznie (lata 2011-2013), a z rozpoznaniem C83.5 ok 800-900.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2011 – 2014 (do maja) wydano łącznie 5 zgód na leczenie nelarabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu C83.5 oraz 28 zgód w rozpoznaniu C91.0. Najwyższą wartość sfinansował NFZ w roku 2014 (dane do maja) dla rozpoznania C91.0 i było to 506 783,88 PLN (wartość świadczeń dla 9 zgód).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ALL/LBL i NHL: NCCN 2014, NCI 2013, PTOC 2013, DGHO 2012, PBCN 2011, Prescrire 2008, AHS 2013.

Rekomendacje NCCN 2014 i NCI 2013 wymieniają nelarabinę, jako **jedną z opcji terapeutycznych** w leczeniu ALL/LBL. Nelarabina jest wymieniana jako lek stosowany w ramach chemioterapii ratunkowej u pacjentów z ALL / LBL po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię. W badaniach klinicznych oceniana jest m.in. zasadność zastosowania nelarabiny w skojarzeniu ze standardową chemioterapią.

Rekomendacja Prescrire wskazuje, iż dostępna jest niewielka liczba danych na temat leczenia po wielu wznowach choroby. Dostępność jedynie 2 badań klinicznych nie pozwala na wyciągnięcie istotnych wniosków dotyczących wpływu nelarabiny na czas przeżycia. Działania niepożądane mogą istotnie wpływać na jakość życia pacjentów.

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania nelarabiny ze środków publicznych we wskazaniach rejestracyjnych: HAS 2007, SMC 2008, AWMSG 2009. 2 z nich wskazywały na efektywność kosztową przy ograniczeniu zastosowania nelarabiny jako leczenia pomostowego przed allogenicznym SCT. Rekomendacje wskazują, iż zastosowanie nelarabiny pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi i zakwalifikowanie pacjentów do SCT.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.07.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-124/DJ/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń refundowanych świadczenia realizowanego w ramach chemii niestandardowej - podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna; C83.5 chłoniak nieziarniczy limfoblastyczny (rozlany), na podstawie art. 31e 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 254/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności

usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0 i C83.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Piśmiennictwo

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 254/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0 i C83.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Nelarabina we wskazaniu ICD 10: C91.0 i C83.5 (OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA i CHŁONIAK NIEZIARNICZY LIMFOBLASTYCZNY ROZLANY) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTM-OT-431-31/2014.