

## Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Mitte-Hodgkini lümfoomi keemiaravikuur
<b>Taotluse number</b>	1160

### 1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Taotlus käsitleb mitte-Hodgkini lümfoomi keemiaravi, loetelus olemasoleva teenuse 308R piirhinna muutmist. Eesmärgiks on mitte-Hodgkini keemiaravikuuride kaasajastamine tervishoiuteenuse loetelus ja kasutatavate keemiaraviskeemide täpsem kirjeldamine teenuse kaalutud keskmises hinnas.

Asjakohaselt on välja toodud, et mitte-Hodgkini lümfoomid on väga heterogeenne haiguste grupp, mis koosneb enam kui 40 alatüübist lümfootsütaarsest rakureast lähtunud pahaloomulistest kasvajatest. Kliiniliselt jaotuvad mitte-Hodgkini lümfoomid agressiivseteks ehk kõrg-maliigseteks ja indolentseteks, ehk madal-maliigseteks lümfoomideks. Raviskeemi valikul on väga oluliseks markeriks CD20 positiivsus lümfoomi rakkudel, sest CD20 positiivsete lümfoomide korral on soovitatav standardse ravina raviskeemi lisada CD20 vastane antikeha rituksimaab. CD20 positiivsete kõrg-maliigsete lümfoomide esmasrea standardseks raviskeemiks on immunokemoteraapia R-CHOP (rituksimaab, tsüklofosfamiid, doksorubiin, vinkristiin ja prednisoloon). Siiski on teatud agressiivsete lümfoomi vormide korral ravi erinev R-CHOP immunokemoteraapia skeemist. Siia alla kuuluvad Burkitti lümfoomi, HIV infektsiooniga seotud Burkitti lümfoomi, mantelrakk-lümfoomi, tüümuselise B-suurrakklümfoomi ja kesknärvisüsteemi lümfoomi raviskeemid.

Hetkel kehtivas tervishoiuteenuste loetelus teenuse 308R kaalutud keskmise piirhinna arvutamisel on aluseks võetud:

- 1) Difuusse B-suurrakklümfoomi esmasrea ravi R-CHOP
- 2) Follikulaarse lümfoomi retsidiivi radioimmunoteraapia
- 3) Kõikide mitte-Hodgkini lümfoomide v.a. CD20 positiivse difuusse B-suurrakklümfoomi esmasrea ravi CHOP või CHOP analoogi kombinatsioonravi, millega on kaetud T-rakklümfoomide esmasrea ravi
- 4) Rituksimaabi monoterapia keemiaravi suhtes resistentse või retsidiveeruva follikulaarse lümfoomi raviks või ühe manustamiskorrana enne radioimmunokemoteraapiat.

Taotletakse, et teenuse 308R sisse arvutatakse lisaks senistele näidustustele:

- 1) Difuusse B-suurrakklümfoomi teise ravivaliku ravikseemid – rituksimaab kombinatsioonis mõne nn päästva keemiaraviga nagu DHAP, ICE ja GDP
- 2) Difuusse B-suurrakklümfoomi kolmas ravivalik piksantrooniga
- 3) Indolentsete B-rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT lümfoom, lümfolpasmotsüüt-lümfoom) esimese valiku ravi rituksimaabi kombinatsioonravi koos CHOP või COP e. CVP-ga ja säilitusravi rituksimaabiga

- 4) Indolentsete B-rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT lümfoom, lümfolpasmotsüütümfoom) teise valiku ravi rituksimaabi kombinatsioonravi koos bendamustiiniga
- 5) Mantelrakklümfoomi esimese valiku ravi noorematel patsientidel R-CHOP vaheldumisi R-tsütarabiiniga või R-CHOP vaheldumisi R-DHAP-ga, vanematel patsientidel R-CHOP ja säilitusravi rituksimaabiga.

Taotlus on meditsiiniliset põhjendatud. Taotlusest on välja jäänud Burkitti lümfoomi ravikseemid, HIV-tõvega seotud Burkitti ravikseemid, tüümuselise B-suurrakklümfoomi ja kesknärvisüsteemi lümfoomi raviskeemid.

## 2. Tõendus põhisis

### 2.1. kliiniliste uuringute järgi

- 1) Difuusse B-suurrakklümfoomi teise ravivaliku ravikseemid: R-ICE, R-DHAP, R-GCD/R-GDP, R-GemOx, R-B.  
Kokku on esitatud 6 uuringut, mis olid kas II faasi kliinilised uuringud või nn ajaloolise kontrolliga uuringud. Tõendus põhisis D.
- 2) Difuusse B-suurrakklümfoomi kolmas ravivalik piksantrooniga. Kokku on esitatud 4 kliinilist uuringut, sealhulgas taotlust otseselt toetav III faasi kliiniline uuring. Tõendus põhisis B.
- 3) Indolentsete B-rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT lümfoom, lümfolpasmotsüütümfoom) esimese valiku raviskeemid: R-CHOP, R-CVP, R-FM, R-B, Rituksimaab säilitusravi.  
Kokku on esitatud 11 uuringut, s.h. 1 rituksimaabi säilitusravi uuring. III faasi kliinilistes uuringutes on võrreldud otseselt R-CHOP ja CHOP raviskeeme, R-CVP ja CVP raviskeeme ning R-CVP, R-CHOP ja R-FM raviskeeme, R-kloorambutsiili ja kloorambutsiili raviskeeme. Tõendus põhisis B.
- 4) Indolentsete B-rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT lümfoom, lümfolpasmotsüütümfoom) teise valiku ravi rituksimaabi kombinatsioonravi koos bendamustiiniga. Kokku on esitatud 2 II faasi uuringut. Tõendus põhisis D.
- 5) Mantelrakklümfoomi esimese valiku ravi: R-CHOP vaheldumisi R-tsütarabiiniga või R-CHOP vaheldumisi R-DHAP-ga, R-FC, R-B, R-CHOP ja rituximaabi säilitusravi. Kokku on esitatud 5 uuringut, millest 2 on III faasi kliinilised uuringud. Tõendus põhisis B. Rituksimaabi säilitusravi hinnati III faasi kliinilises uuringus ja süstemaatilises ülevaates - metanaalnalüüsis. Tõendus põhisis A.

### 2.2. ravijuhiste järgi;

Taotluses on kajastatud Ameerika Ühendriikide kasutatav NCCN ravijuhis, Euroopas kasutatav ESMO ravijuhised ja Briti ravijuhised. Esitatud andmed on asjakohased ja õiged. Tõendus põhisisust võib hinnat kõrgeks.

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

1) Difuusse B-suurrakklümfoomi teise ravivaliku ravikseemid: R-ICE, R-DHAP, R-GCD/R-GDP, R-GemOx, R-B.

Ravivastuse määr 60-80%, keskmine elulemus 17-30 kuud. Elulemus on pikem nendel haigetel, kellel õnnestub läbi viia autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine. Taotluses toodud andmed on asjakohased ja kliiniliselt olulised.

2) Difuusse B-suurrakklümfoomi kolmas ravivalik piksantrooniga.

Progressiooni-vaba elulemus 5,3 kuud, alternatiivse raviga progressiooni-vaba elulemus 2,6 kuud. Üldine elulemus 10,2 kuud võrreldes alternatiivse raviga 7,6 kuud.

Esitatud andmed on asjakohased ja kliiniliselt olulised.

3) Indolentsete B-rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT lümfoom, lümfolpasmotsüütümfoom) esimese valiku ravikseemid: R-CHOP, R-CVP, R-FM, R-B, Rituksimaab säilitusravi.

Kolme aasta progressiooni-vaba elulemus 52%-68%. Rituksimaab säilitusraviga progressiooni-vaba elulemus 75%, jälgimiserühmas 58%. Kuue aasta progressiooni-vaba elulemus rituksimaabi säilitusraviga 59,2% võrreldes 42,7% jälgimiserühmas. R-B on vähem toksiline kui R-CHOP, tõsine neutropeenia esiens R-B raviga 29%-l patsientidest, R-CHOP ravigrupis 69%-l. Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja kliiniliselt olulised.

4) Indolentsete B-rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT lümfoom, lümfolpasmotsüütümfoom) teise valiku ravi rituksimaabi kombinatsioonravi koos bendamustiiniga.

Progressiooni-vaba elulemus 23-24 kuud, ravivastuse määr 90%. Nelja aasta üldine elulemus 55%. Taotluses toodud andmed on asjakohased ja õiged, kliiniliselt olulised.

5) Mantelrakklümfoomi esimese valiku ravi: R-CHOP vaheldumisi R-tsütarabiiniga

või R-CHOP vaheldumisi R-DHAP-ga, R-FC, R-B, R-CHOP ja rituksimaab säilitusravi.

Noorematel patsientidel R-CHOP vaheldumisi R-tsütarabiiniga 6. aasta progressiooni-vaba elulemus 66% ja üldine elulemus 70%. R-CHOP vaheldumisi R-DHAP-ga võrreldes R-CHOP raviga parandas täisremissioonide sagedust, 60% võrreldes 41%-ga ja pikenes remissiooni aeg peale autoloogset siirdamist. Viie aasta üldine elulemus R-CHOP vaheldumisi R-DHAP-ga ja koos autoloogse siirdamisega 75%. Vanematel patsientidel 4. aasta üldine elulemus R-CHOP 65% ja R-FC 50%. R-CHOP koos rituksimaabi säilitusraviga 4. aasta üldine elulemus 87%. Fludarabiini põhjustab pikaajalist müelosupressiooni. Üldine ravivastus R-B 89% ja R-CHOP raviga 95%. R-B ravi on vähem toksiline ja alopeetsiat on oluliselt vähem. Meta-analüüsis vähendas rituksimaabi säilitusravi surevust, RR 0,67 (95% CI 0,46-0,98). Paranes progressiooni-vaba elulemus RR 0,60 (95% CI 0,44-0,82). Esitatud andmed on asjakohased, õiged ja kliiniliselt olulised.

#### 2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Immunokemoteraapia standardased kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed võivad olla kerged, keskmised, rasked, väga rasked või fataalsed. Kõrvaltoimete tõttu võivad patsiendid vajada erakorralist hospitaliseerimist. Rituksimaabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed on infusioonireaktsioonid – kehatemperatuuri tõus, vappkülm, vererõhu langus. Võib tekkida tuumori lüüsi sündroom. Pikaajased kõrvaltoimed on neutropeenia, lümfopeenia ja immuunpuudulikkus. Võivad ägestuda viirushepatiitid. Immuunsupressioon võib soodustada teiseste kasvajate teket. Keemiaravi kõrvaltoimed sõltuvad konkreetsest ravikseemist ja raviskeemide intervallidest. Näiteks CHOP skeemi puhul on suurem oht infektsioonide tekkele, tekib alopeetsia. Võib esineda iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus. Raviskeemis olev doksorubitsiin tekitab kardiomiopaatiat, vinkristiin polüneuropaatiat, tsüklofosfamiid võib põhjustada sekundaarseid kasvajaid ja presndisoloon võib tekitada diabeeti, hüpertooniat, neuroloogilisi nähte, Cushingi sündroomi. Tsisplatiin võib põhjustada neuropaatiat, neerupuudulikkust ja kuulmislangust. Immuunkemoteraapia korral tekkivad kõrvaltoimed on osalt möödapääsmatud, mistõttu on väga olulisel kohal kõrvaltoimete tähelepanelik jälgimine ja ennetavad meetodid.

#### 2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Teenusele ei ole vaja lisada kohaldamise tingimusi.

### 3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Taotluses on välja toodud, et:

- 1) Difuusse B-suurrakklümfoomi teiseks valiku raviks kasutatakse enim R-DHAP, R-ICE ravikseeme.
- 2) Difuusse B-suurrakklümfoomi kolmanda valiku efektiivne ravi puudub.
- 3) Indolentsete B-rakuliste lümfoomide esimeses ravireas kasutatakse R-CVP, R-CHOP, R-B raviskeeme või rituksimaabi monoterapiat. Kasutusel on ka rituksimaabi monoterapia säilitusravina.
- 4) Indolentsete B-rakuliste lümfoomide teises ravireas kasutatakse bendamustiini kombinatsioonis rituksimaabiga.
- 5) Mantelrakklümfoomi esmase rea ravis kasutatakse noortel Tartu SA TÜK-s NLG-MCL-III protokoll ja Tallinna SA PERH-s Euroopa MCL Network'i uuringuprotokoll.

Taotluses toodud väited on asjakohased ja tõesed, v.a. indolentsete B-rakuliste lümfoomide teine ravirida, kus SA TÜK-s kasutatakse bendamustiini kombinatsioonravis rituksimaabiga ja SA PERH-s bendamustiini monoterapiana.

### 4. Tõendus põhjus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Taotluses välja toodud raviskeemid ja –põhimõtted on kooskõlas ESMO ravijuhistega (1-4). Ekspertdina soovitatakse kasutada NCCN ravijuhist (5), sest NCCN ravijuhis võimaldab ravi läbi viia individuaalselt, NCCN ravijuhis loetleb raviskeemid detailsemalt, mis konkreetsetes raviliinis on kliinilistes uuringutes tõendus põhjuselt näidanud kasu.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;  
Taotluses kirjeldatud skeemid on standardne B-rakuliste lümfoomide ravikäsitus nii maailmapraktikas, kui Eestis. Ravikogemust võib hinnata väga heaks.
6. Teenuse tegevuse kirjeldus;  
Teenust võib osutada nii statsionaaris kui päevastatsionaaris. Taotlusega ei kaasne uusi tegevusi võrreldes hetkel kasutatva teenuse 308R läbiviimisega.
7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;  
Taotluses on välja toodud, et teenuse mahu vajaduseks on 1000 ravikuuri aastas. Arvutuse aluseks on hematoloogiaoskondades teostatud ravikuuride statistika. Taotluses välja pakutud kuuride arvuga võib nõustuda. Reaalselt on väga raske hinnata ravi vajavate patsientide arvu ja ravikuuride koguarvu, sest osaliselt sõltub keemiaravikuuride arv Eesti Haigekassa lepingumahust. Lepingumahust võib sõltuda ka erinevate keemiaravide osakaal, eriti rituksimaabi ravi võimalus.
8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;  
Ravi tulemust mõjutab patsiendi isikupära. Keemiaravi taluvus, kõrvaltoimete raskusaste ja tekkesagedus on indiviiditi erinev. Üheks määravamaks faktoriks on patsiendi üldseisund, kuid oluline on ka patsiendi vanus ja immuunstaatus.
9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;
  - 9.1. teenuse osutaja;  
Taotluses on välja toodud, et teenuse osutajateks on hematoloogid. Sellega võib nõustuda. Euroopas ja Ameerika Ühendriikides võivad teenust osutada ka onkoloogid. Teenus peaks olema lubatud nii regionaalsetes haiglates kui keskhaiglates.
  - 9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;  
Nii regionaalsete kui keskhaiglate tasemel on olemas põhiline infrastruktuur teenuse osutamiseks. Ravi vajavate patsientide arvu suurenemisel võib täiendavate osakondade/teenistuste loomine olla vajalik või tuleb võimaldada keemiaravi võimaluste laiendamist keskhaiglate tasemel.
  - 9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;  
Hematoloogia- ja onkoloogiaoskondades personali täiendava väljaõppe vajadus puudub. Hematoloogia- ja keemiaraviosakondades Eestis töötab immunokemoterapia läbiviimiseks kvalifitseeritud personal. Personali täiendava väljaõppe vajadus võib tõusetuda keskhaiglate tasemel.
  - 9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;  
Minimaalne patsientide arv, eriti diagnoositi, ei ole asjakohane. Kvaliteetse teenuse tagamiseks on olulisem personali pädev koolitus keemiaravi läbiviimiseks ja voodikohtade adekvaatne olemasolu. Voodikohtade olemasolu on sama oluline keemiaravi tüsistuste ravimisel.
  - 9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;  
Teenuse osutaja valmisolek on väga olulise mõjuga ravitulemustele. Siin on määrava tähtsusega voodikohtade olemasolu. Ravitulemuste saavutamiseks on kriitilise tähtsusega, et peetakse kinni ravikseemi doosidest ja intervallidest (6). Voodikohtade defitsiit on hematoloogias terav probleem. Seda kinnitavad hematoloogia osakondade statistikad, kus voodihõive ületab 90% ja ühte voodit

kasutatakse tihti ühel päeval kahe haige ravimiseks – statsionaari tuleva patsiendi ja statsionaarist lahkuva patsiendi raviks.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Kehtiv loetelu ei ole kooskõlas B-rakuliste lümfoomide standardse raviga. Taotlus kaasajastab B-rakuliste lümfoomide ravi ja viib enam kooskõlla Eestis kasutatava ravipraktikaga.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Taotlus on hästi koostatud ja põhineb teaduspõhistel uuringutel, mis on kajastatud ravijuhistes. Taotlus ei käsitle kõiki B-rakulisi lümfoome. Kirjeldamata on Burkitti lümfoomi, HIV infektsiooniga seotud Burkitti lümfoomi, tüümuselise B-suurrakklümfoomi ja kesknärvisüsteemi lümfoomi raviskeemid. Ravikuuride koguarvu on väga raske prognoosida. Ravitulemuste paranedes on eeldatav enam järgnevate raviliinide kasutamine, mistõttu on prognoositav ravikuuride koguarvu tõus.

Taotluse nõrgimaks kohaks on keskmine hind, kuid see ei tulene taotlusest endast vaid lümfoomide ravikuuride rahastamis põhimõttest Eesti Haigekassa poolt. Eksperdina arvan, et kui soovitakse jääda nn kaalutud keskmise hinna juurde, siis tuleb see jagada kolmeks:

- 1) keskmine keemiaravi hind
- 2) keskmine bioloogilise ehk immuunoteraapia ravi hind, siia kuulub rituksimaab
- 3) keskmine radioimmunokemoteraapia hind

Kehtivas teenuste loetelus on:

- 1) keemiaravi CHOP maksumuseks 117,11 EUR
- 2) immuunokemoteraapia R-CHOP maksumuseks 2 368,98 EUR
- 3) radioimmuunkemoteraapia maksumuseks 14 695,45 EUR.

Teenuse 308R kaalutud keskmisesse hinda on arvatud ravikuurid, mis oma maksumuselt erinevad:

- 1) 20 korda (keemiaravi võrreldes immunokemoteraapia)
- 2) 125 korda (keemiaravi võrreldes radioimmunokemoteraapia)

Kokkuvõttes moodustavad ühe keskmise hinna ravikuurid, mis oma maksumuselt erinevad 125 korda. Võttes arvesse, et tegelikke keemiaravikuuride arvu ei ole võimalik täpselt prognoosida, ei ole 125 kordne maksumuse vahe juures reaalne ega objektiivne lähtuda ühest keskmisest hinnast. Eksperdina ma ei toeta taotluses välja toodud keskmist hinda ja kutsun üles keskmisest hinnast loobuma. Lähtuma peaks objektiivselt ravikuuri hinnast. Erienvate ravikuuride objektiivse hinna kasutamine maandab riski, et patsient võib saada alaravi ja vähendab kiusatust teenida keemiaravilt kontrollimatut kasumit.

12. Kokkuvõte

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
--	---------------	-------------------

<b>Teenuse nimetus</b>	Mitte-Hodgkini lümfoomi keemiaravi kuur	<i>Olemasoleva teenuse piirhinna muutmine</i>
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	<i>Esindab raviarste</i>
<b>Teenuse tõendus põhisis taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga</b>	<i>Tõendus põhisis – A,B, D</i>	<i>Erinevatel lümfoomi alatüüpide l erinev tõendus põhisis</i>
<b>Senine praktika Eestis</b>	Enamus taotluses kirjeldatud ravikseemidest on tavapraktikas kasutusel	<i>Võimaldab ravikuure täpsemini kirjeldada</i>
<b>Vajadus</b>	1000 ravikuuri	<i>Sõltub Eesti Haigekassa lepingumahu</i>
<b>Muud asjaolud</b>	Teenust vajab eraldi koode eri ravikuuridele, eriti skeemid, mis sisaldavad monoklonaalseid antikehi ja radioimmunokemoterapiat vajab eraldi kodeerimist	<i>Väga suure erinevuse ravikuuride maksumustes, mistõttu kaalutud keskmise hinna objektiivne arvutamine ei ole võimalik</i>
<b>Kohaldamise tingimuste lisamine</b>	Teenust osutab hematoloog või onkoloog	<i>Regionaalhaiglast või keskhaiglast</i>

### 13. Kasutatud kirjandus

1. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
2. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii76-82. doi: 10.1093/annonc/mdu200. Epub 2014 Aug 13.

3. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi144-8. doi: 10.1093/annonc/mdt343.
4. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92. doi: 10.1093/annonc/mdu264.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 3.2016.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf)
6. Lyman GH, Crawford J, Tomita D, Whittaker S, Dale DC. Changing patterns of chemotherapy relative dose intensity and supportive care for aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015 Sep 25:1-8.