

**ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ**  
**ORIGINAL ARTICLES**

**КЛИНИЧНА И РАЗХОДНА ЕФЕКТИВНОСТ НА ИМУНОТЕРАПИЯТА  
КАТО ПЪРВА ЛИНИЯ НА ЛЕЧЕНИЕ НА НЕСКВАМОЗЕН МЕТАСТАТИЧЕН  
НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ**

*Тони Веков<sup>1</sup>, Надя Велева<sup>1</sup>, Валентина Белчева<sup>2</sup>, Живко Колев<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Факултет „Фармация“, МУ-Плевен

<sup>2</sup>Факултет „Фармация“, МУ-Варна

**CLINICAL AND COST EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY  
AS A FIRST LINE OF TREATMENT OF NON-SQUAMOUS METASTATIC  
NON-SMALL-CELL LUNG CANCER**

*Toni Vekov<sup>1</sup>, Nadia Veleva<sup>1</sup>, Valentina Belcheva<sup>2</sup>, Jivko Kolev<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, MU-Pleven

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, MU-Varna

**РЕЗЮМЕ**

Целта на изследването е да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните имунотерапии за първа линия на лечение на пациенти с несквамозен метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб (ncqNSCLS) и реализиране на косвено сравнение на техните съотношения на здравни разходи и ползи, базирано на мрежов метаанализ. Входящите данни в модела са измерените и оценени като клинични крайни точки в рандомизираните многоцентрови клинични изпитвания IM power 130, KEYNOTE 189 и Check Mate 026. Моделирането на данните за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания чрез модел на Марков е с три здравни състояния, от които едно абсорбиращо състояние. За моделиране на данните е използван софтуерен продукт Tree Age Pro Healthcare. Atezolizumab в комбинация с химиотерапия (nab-paclitaxel, carboplatin) е разходно ефективна терапия за първа линия лечение на пациенти с nsqNSCLC в сравнение с pembrolizumab в комбинация с химиотерапия (pemetrexed, carboplatin) и самостоятелно приложение на имунотерапия nivolumab. Проведеният вероятностен анализ на чувствителността установи, че вероятността atezolizumab в комбинация с химиотерапия да бъде разходно ефективна терапия в сравнение с pembrolizumab в комбинация с химиотерапия и в сравнение с монотерапия nivolumab е съответно 88% и 75%. Моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

**Ключови думи:** несквамозен метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб, имунотерапия/ лечение от първа линия, анализ разход/ефективност

**ABSTRACT**

The aim of the study was to model local data on costs and health benefits of alternative immunotherapies for first-line treatment of patients with non-squamous metastatic non-small-cell lung cancer (ncqNSCLS) and to make an indirect comparison of their health cost ratios and benefits based on network meta-analysis. The inputs data for the model were measured and evaluated clinical endpoints in the randomized multicentre clinical trials IM power 130, KEYNOTE 189, and Check Mate 026. Modelling data for future health benefits and costs after the end of clinical trials using Markov model had three health states, one of which is an absorbent condition. Tree Age Pro Healthcare software was used to model the data. Atezolizumab in combination with chemotherapy (nab-paclitaxel, carboplatin) is a cost-effective first-line therapy for patients with nsqNSCLC compared to pembrolizumab in combination with chemotherapy (pemetrexed, carboplatin) and nivolumab immunotherapy alone. A probabilistic susceptibility analysis found that the probability of atezolizumab in combination with

*chemotherapy being a cost-effective therapy compared to pembrolizumab in combination with chemotherapy and compared to nivolumab monotherapy was 88% and 75%, respectively. Modelling data on health benefits and costs after the end of clinical trials creates some uncertainty about therapeutic efficacy and safety in the long-term monitoring.*

**Keywords:** *non-squamous metastatic non-small-cell lung cancer, immunotherapy/first-line treatment, cost-effectiveness analysis*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Недребноклетъчният рак на белия дроб (non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) представлява около 85% от всички видове рак на белия дроб (1). Най-често срещаните видове NSCLC са плоскоклетъчен карцином, голямклетъчен карцином и аденокарцином (2). Аденокарциномът е най-често срещаният рак на белия дроб при пациенти непушачи и представлява около 40% от всички случаи на белодробни онкологични заболявания (5). Плоскоклетъчният карцином на белия дроб се среща по-често при мъжете, отколкото при жените, като развитието на заболяването е пряко свързано с историята на тютюнопушене при конкретния пациент. Голямклетъчният белодробен карцином е хетерогенна група от недиференцирани злокачествени новообразувания, произхождащи от трансформирани епителни клетки в белия дроб.

Заболяването представлява около 10% от всички случаи на NSCLC (3).

По данни на Българския национален раков регистър заболяемостта от рак на белия дроб (lung cancer, LC) е 53,4/100 000 население (приблизително 3800 новодиагностицирани пациенти годишно). От тях над 65% са в III и IV стадий на заболяването. Регистрираната смъртност е 48,1/100 000 население (3475 смъртни случая годишно). Заболяемостта и смъртността сред мъжете е значително по-висока от тази при жените. Фактичестката болестност е 137,5/100 000 население (около 9900 пациенти). Релативната петгодишна преживяемост на българските пациенти е 6,5% и е с 6,1% по-ниска от същия показател за другите европейски страни (4). NsqNSCLS представлява приблизително 20% от всички случаи на NSCLC (3).

В клиничната практика като първа линия имунотерапия на пациенти с nsqNSCLS се прилагат лекарствени продукти от групата на PD-1/PD-L1 инхибиторите, които неутрализират PD-1/PD-L1 медираното инхибиране на имунния отговор – atezolizumab (ATE), pembrolizumab (PEM) и nivolumab (NIV). Имунотерапията може да бъде прилагана за лечение на целевата група пациенти като монотерапия или в комбинация с химиотерапия.

ATE е Fc-модифицирано IgG1 моноклонално анти тяло, което се свързва директно с PD-L1 и осигурява двойна блокада на рецепторите PD-1 и B7.1 и неутрализира PD-1/PD-L1 медираното инхибиране на имунния отговор (6).

PEM е Fc-модифицирано IgG4 хуманизирано моноклонално анти тяло, което се свързва към PD-1 и блокира неговото взаимодействие с PD-L1 и PD-L2. По този начин PEM потенцира Т-клетъчните отговори, включително антитуморните отговори (7,8).

NIV е хуманизирано IgG4 моноклонално анти тяло, което действа по същия механизъм, като се свързва с PD-1 и блокира взаимодействието му с PD-L1 и PD-L2 (9).

В резултат на увеличаващите се алтернативни възможности за първа линия имунотерапия на пациенти с nsqNSCLS е необходимо те да бъдат оценени от гледна точка както на сравнителната терапевтична ефикасност и безопасност, така и на ефективността на разходите. За целта е подходящо приложението на фармакоикономически анализ от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA) (10).

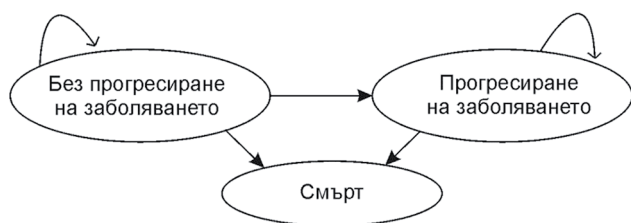
## ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Целта на изследването е да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните имунотерапии за първа линия на лечение на пациенти с nsqNSCLS и реализиране на косвено сравнение на техните съотношения на здравни разходи и ползи, базирано на мрежов метаанализ.

Входящите данни в модела са измерените и оценени като клинични крайни точки в рандомизирани многоцентрови клинични изпитвания IM power 130 (11), KEYNOTE 189 (12) и Check Mate 026 (9).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Направено е моделиране на данните за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания чрез модел на Марков с три здравни състояния, от които едно абсорбиращо. Структурата на модела е представена на Фиг. 1. За моделиране



Фиг. 1. Структура на модела

на данните е използван софтуерен продукт Tree Age Pro Healthcare.

В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са представени всички вероятности за преход от едно в друго здравно състояние.

Входящите данни в модела са базирани на терапевтичните резултати, регистрирани в многоцентровите рандомизирани клинични изпитвания, идентифицирани и измерени като обща преживяемост (overall survival, OS) преживяемост без прогресиране на заболяването (progression free survival, PFS), обективен терапевтичен отговор (objective response rate, ORR), продължителност на отговора (duration of response, DoR) и нежелани събития (adverse event, AE).

Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дискотирани с 3,5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна платец. Основните елементи на приложения модел са представени в Табл. 1.

Проведен е икономически анализ разход/ефективност и косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ, на алтернативните имунотерапии за първа линия лечение на пациенти с nsqNSCLS. Изчислено е инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи за

изследваните алтернативни здравни технологии. За оценяване на несигурността са използвани детерминистичен и вероятностен анализ на чувствителността.

## РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени възрастни пациенти с напреднал метастатичен несквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб (nsqNSCLS).

Сравнителният анализ на данните за терапевтична ефикасност и безопасност, измерени като първични и вторични крайни точки в рандомизираните клинични изпитвания, е представен в Табл. 2. Структурата и дизайнът на рандомизираните изпитвания са представени в Табл. 3.

Поради аналогичния дизайн, целеви пациенти, еднакви терапевтични алтернативи в контролните групи и крайните клинични точки в изпитванията е възможно косвено сравнение на терапевтичната ефикасност на здравните технологии, предназначени за първа линия имунотерапия на пациенти с nsqNSCLC.

Моделираните здравни ползи в приложения модел на Марков са измерени като спечелени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY) и са включени в косвено сравнение чрез мрежов метаанализ. Структурата му е представена на Фиг. 2.

Избраният метод за сравнителна оценка на здравните технологии от групата на PD-1/PD-L1 инхибиторите е икономически анализ СЕА. Предпочетеният метод за оценка на терапевтичната ефикасност и ефективността на разходите е съобразен с публикуваните препоръки, указанията на EunetHTA и е подходящ относно начина на измерване на здрав-

Табл. 1. Елементи на икономическия анализ

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	ATE/Nab-PAC/CAR; PEM/CAR/PMT; NIV
Анализ на перспективата	Перспектива на платеца
Времеви хоризонт	До живот
Метод на анализа	СЕА
Ползи за здравето	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	QLQ-LC13
Включване на производствени въздействия	Не са приложими с избраната перспектива
Дискотиране	3,5% годишно за ползите и разходите
Анализ на чувствителността	PSA

Използвани съкращения: ATE – atezolizumab, Nab-PAC – nab-paclitaxel, CAR – carboplatin, PEM – pembrolizumab, PMT – pemetrexed, NIV – nivolumab, СЕА – cost-effectiveness analysis, QALY – quality-adjusted life years, PSA – probabilistic sensitivity analysis, QLQ-LC13 – quality of life questionnaire – lung cancer module 13

Табл. 2. Сравнителен анализ на резултатите от целевите рандомизирани клинични изпитвания

Крайни точки	IM power 130		KEYNOTE 189		Check Mate 026	
	ATE/Nab-PAC/ CAR	Nab-PAC/CAR	PEM/PMT/ CAR	PMT/CAR	NIV	PMT/CAR
Лекарствена терапия						
Пациенти, бр.	483	240	410	206	212	211
OS, медиана, мес., (95% CI)	18,6 (16,0; 21,2)	13,9 (12,0; 18,7)	n.a.	11,3 (8,7; 15,1)	14,4 (13,7; 15,3)	13,2 (12,8; 14,1)
PFS, медиана, мес., (95% CI)	7,0 (6,2; 7,3)	5,5 (4,4; 5,9)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)	4,2 (3,8; 5,4)	5,9 (4,4; 6,1)
ORR, %, (95% CI)	–	–	48 (43; 53)	19 (14; 25)	–	–
DoR, медиана, мес., (95% CI)	–	–	11,2 (1,1; 18,0)	7,8 (2,1; 16,4)	–	–

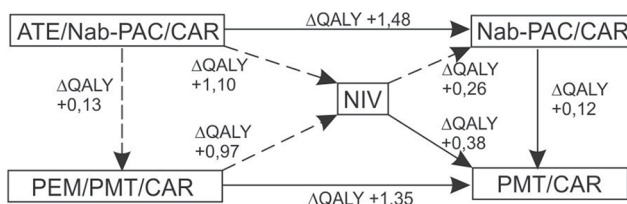
Използвани съкращения: OS – overall survival, PFS – progression free survival, ORR – objective response rate, DoR – duration of response

Табл. 3. Сравнителен анализ на структурата и дизайна на клиничните изпитвания

Параметър	IM power 130	KEYNOTE 189	Check Mate 026
Цел на изпитването	Оценяване на ефикасност и безопасност на ATE/Nab-PAC/CAR в сравнение с Nab-PAC/CAR за лечение на пациенти с nsqNSCLC	Оценяване на ефикасност и безопасност на PEM в комбинация с химиотерапия в сравнение с химиотерапия за лечение на пациенти с nsqNSCLC	Оценяване на ефикасност и безопасност на NIV в сравнение с химиотерапия за първа линия на лечение на пациенти с nsqNSCLC
Фаза	III	III	III
Дизайн	Рандомизирано, открито, паралелно, активно контролирано мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, заслепено, активно контролирано паралелно мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, открито, паралелно, активно контролирано мултицентрово клинично изпитване
Целеви пациенти	nsqNSCLC	nsqNSCLC	nsqNSCLC
Брой пациенти	723	616	423
Терапия	I гр.: ATE/Nab-PAC/CAR II гр.: Nab-PAC/CAR	I гр.: PEM/PMT/CAR II гр.: PMT/CAR	I гр.: NIV II гр.: CHT*
Първична крайна точка	OS, PFS	OS, PFS	OS, PFS
Вторична крайна точка	ORR, DoR, AE	ORR, DoR, AE	ORR, DoR, AE

ните ползи в рамките на рандомизираните клинични изпитвания.

В модела са включени разходите за алтернативните имунотерапии за първа линия на паци-



Фиг. 2. Структура на мрежовия метаанализ

Използвани съкращения: ATE – atezolizumab, Nab-PAC – nab-paclitaxel, CAR – carboplatin, PEM – pembrolizumab, PMT – pemetrexed, NIV – nivolumab

енти с nsqNSCLC. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включвани, защото те са идентични за сравняваните здравни технологии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящия икономически анализ. Изключени са и разходите за загубена производителност на пациентите и роднините, които се грижат за тях, защото тяхното остойностяване е методологично несъвместимо с гледната точка и перспективата на анализа.

Използваният цикъл в модела е тримесечен, съобразен е с времето и продължителността на терапевтичния отговор.

Разходите за сравняваните алтернативни имунотерапии са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) в България към май 2020 г. Данните за разходите за едногодишен терапевтичен курс са представени в Табл. 4.

Икономическият анализ на лекарствените терапии се характеризира с две основни черти. Първо, той се занимава както с ресурсите, вложени в дадена терапия, така и с резултатите от нея (13). Това са важни показатели, защото както пациентите, така и платците се стремят към прогнозируемост и яснота на очакваните здравни резултати.

От друга страна, дори да са ясни здравните резултати, платецът винаги желае да знае предварително каква цена трябва да плати за тези резултати. И в двата случая именно преценяването на съотношението между разходите и здравните ползи от лекарствената терапия е това, което позволява да се вземе решение. Оскъдността на здравните ресурси и невъзможността да се реимбурсират всички съществуващи лекарствени терапии за всички пациенти налагат необходимостта от извършване на избор

на терапевтично по-ефикасната и разходно по-ефективната терапия.

Следователно общоприетият методологичен подход е да бъдат идентифицирани, измерени, оценени и сравнени съотношението на допълнителните разходи и здравни ползи на анализиранияте имунотерапии от групата на PD-1/PD-L1 инхибиторите за лечение на nsq NSCLC. Резултатите от икономическия анализ е необходимо да бъдат представени като incremental cost-effectiveness ratio (ICER), изразени като разход за една допълнителна QALY. Данните са представени в Табл. 5.

### ОБСЪЖДАНЕ

ATE/Nab-PAC/CAR е разходно ефективна терапия в сравнение с NIV за лечение на пациенти с nsqNSCLC и доминира комбинацията от имунотерапия и химиотерапия PEM/CAR/PMT с подобрена терапевтична ефикасност и по-ниска цена за едногодишен терапевтичен курс.

Проведеният вероятностен анализ на чувствителността установи, че вероятността ATE в комбинация с химиотерапия Nab-PAC/CAR да бъде раз-

Табл. 4. Разходи за лечение на nsqNSCLC с алтернативни имунотерапии

Лекарствена терапия	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за годишна терапия, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за годишна терапия, лв.
ATE/Nab-PAC/CAR	ATE: 1200 mg на ден 1 от всеки 3 седмици; CAR: 400 mg/m <sup>2</sup> на ден 1 от всеки 3 седмици; Nab-PAC: 100 mg/m <sup>2</sup> на ден 1, 8, 15 от всеки 3 седмици;	ATE: 20 400 CAR: 3008 Nab-PAC: 9588	ATE: 6,8478 CAR: 0,14927 Nab-PAC: 3,192	170 749,02
NIV	3 mg/kg на всеки 2 седмици	6240	23,8848	149 041,15
Nab-PAC/CAR	CAR: 400 mg/m <sup>2</sup> на ден 1 от всеки 3 седмици; Nab-PAC: 100 mg/m <sup>2</sup> на ден 1, 8, 15 от всеки 3 седмици	CAR: 3008 Nab-PAC: 9588	CAR: 0,14927 Nab-PAC: 3,192	31 053,90
PEM/CAR/PMT	PEM: 2 mg/kg на всеки 3 седмици PMT: 500 mg/m <sup>2</sup> на всеки 3 седмици CAR: 400 mg/m <sup>2</sup> на всеки 3 седмици	PEM: 2720 PMT: 15 980 CAR: 3008	PEM: 60,9682 PMT: 2,12606 CAR: 0,14927	200 256,94

Табл. 5. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните имунотерапии за първа линия лечение на nsqNSCLC

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
ATE/Nab-PAC/CAR vs. NIV	+1,10	+21 708	19 700 лв./QALY
ATE/Nab-PAC/CAR vs. Nab-PAC/CAR	+1,48	+139 696	94 300 лв./QALY
ATE/Nab-PAC/CAR vs. PEM/CAR/PMT	+0,13	-51 215	ATE/Nab-PAC/CAR доминира

ходно ефективна терапия в сравнение с PEM/CAR/PMT и NIV е съответно 88% и 75%. При провеждане на еднопосочен анализ на чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал  $\pm 20\%$  около средната стойност на всеки параметър, резултатите за ICER на АТЕ в сравнение с общоприетия праг за ефективност на разходите, представляващ трикратно увеличеният брутен вътрешен продукт на човек на населението (ICER  $\leq 50\,000$  лв.), не се изменят със статистически значими стойности.

Силните страни на използвания модел са, че входните данни са резултат от проведени многоцентрови рандомизирани клинични изпитвания. Допълнителни силни страни на анализа са използването на мрежов метаанализ и косвено сравнение чрез различни алтернативи, което повишава външната валидност на получените резултати.

Моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

Резултатите от настоящата икономическа оценка на здравните технологии, базирана на имунотерапия със или без химиотерапия за лечение на nsqNSCLC, се потвърждават от оценките на същите технологии, проведени в САЩ (14,15,16).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Atezolizumab в комбинация с химиотерапия (nab-paclitaxel, carboplatin) е разходно ефективна терапия за първа линия лечение на пациенти с nsqNSCLC в сравнение с pembrolizumab в комбинация с химиотерапия (pemetrexed, carboplatin) и самостоятелно приложение на имунотерапия nivolumab.

Проведеният вероятностен анализ на чувствителността установи, че вероятността atezolizumab в комбинация с химиотерапия да бъде разходно ефективна терапия в сравнение с pembrolizumab в комбинация с химиотерапия и монотерапия nivolumab е съответно 88% и 75%.

Моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Travis W, Travis L, Devesa S. Lung Cancer. *Cancer*, 1995;75(1):191-202.
2. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, WHO, IARC Press, 2004.

3. Simon G, Turrisi A. Management of Small Cell Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest*, 2007;132(3), 324-339.
4. Национална болница по онкология. Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015. Български национален раков регистър, 2017, vol. 25.
5. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol*, 2007;25(5):561-570.
6. Dhillon S, Syed Y. Atezolizumab first-line combination therapy: a review in metastatic nonsquamous NSCLC. *Target Oncol*, 2019;14(6):759-768.
7. Frederickson A, Arndorfer S, Zhang I et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy*, 2019;11(5):407-428.
8. Georgiev KD, Georgieva M. New pharmacological approaches in the treatment of oncological diseases. *J of IMAB*, 2015;21(3):818-822.
9. Carbone D, Reck M, Paz-Ares L et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376(25):2415-2426.
10. Grigorov EE, Vaseva VS, Getov IN. Applied pharmacoeconomics – methodology, structuring and conducting of pharmacoeconomical studies, *Journal of International Scientific Publications: Economy & Business*, 2013;7(1):540-551.
11. West H, McCleod M, Hussein M et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IM power 130): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019;20(7):924-937.
12. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018;378:2078-2092.
13. Shtereva D. Types of methods of economic evaluations in the healthcare sector. *Journal of International Scientific Publications: Economy & Business*, 2010;4(4):4-11.
14. Criss S, Mooradian M, Watson T et al. Cost-effectiveness of Atezolizumab Combination Therapy for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer in the United States. *JAMA Netw Open*, 2019;2(9):e1911952.
15. Wan X-M, Luo X, Tan C-Q et al. first-line atezolizumab in addition to bevacizumab plus chemotherapy for metastatic, nonsquamous non-small cell lung cancer: a United States-based cost-effectiveness analysis. *Cancer*, 2019;125(20):3526-3534.
16. Insinga R, Vanness D, Feliciano J et al. Cost-effectiveness of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy Versus Chemotherapy and Pembrolizumab Monotherapy in the First-Line Treatment of Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer in the US. *Curr Med Res Opin*, 2019;35(7):1241-1256.



#### Адрес за кореспонденция:

проф. Тони Веков, дмн  
 Медицински университет – Плевен  
 Факултет по фармация  
 ул. Св. Климент Охридски № 1  
 5800 Плевен  
 e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg