



ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ  
НАЗНАЧЕНО СЪС ЗАПОВЕД № 3-9/12.01.2024  
НА СБАЛХЗ ЕАД- СОФИЯ

СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА  
АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕМАТОЛОГИЧНИ  
ЗАБОЛЯВАНИЯ - ЕАД, гр. София

## РЕЦЕНЗИЯ

3-9#4 128.02 2024 г.

от доц. д-р Ваня Славчева Попова, дм

Началник клиника по Клинична хематология”, УМБАЛ „ д-р Георги Странски“ – ЕАД,  
Плевен

**Относно:** Дисертационен труд на тема „Миелофиброза- резултати от лечението с ruxolitinib, подход и бъдеще при лечението, социална тежест на заболяването“ разработен от д-р **Вера Иванова Стоева**, СБАЛХЗ- София, за получаване на ОНС „Доктор“ , област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма “Хематология и преливане на кръв“

**Научни ръководители:** Проф. д-р Георги Михайлов, дм

Доц. Константин Тихомиров Ташков, дф

Председател на научното жури: доц. д-р **Мимоза Станева** дм

### УВАЖАЕМА ГОСПОЖО ПРЕДСЕДАТЕЛ,

На основание Правилника за условия и процедури по придобиване на ОНС и заемане на академични длъжности в „СБАЛХЗ ЕАД“- София, както и въз основа решение на Научния съвет (протокол), е издадена заповед 3-9/12.01.2024г., съгласно която съм определена за външен член на научното жури. На проведеното първо заседание съм предложена и избрана да изготвя рецензия. Всички етапи на Процедурата са спазени и съобразени с изискванията на ЗРАС в Р. България и Правилника за

прилагането му в „Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания ЕАД“ – София. Представени са следните документи:

- Дисертационен труд- електронен носител
- Автореферат- електронен носител
- Списък и копия на публикации свързани с дисертацията -електронен носител
- Приложения 4 броя - електронен носител

#### **Представяне на докторанта.**

Д-р Вера Стоева е завършила висшето си образование по медицина през 2009г. към Медицински университет – София. От 2010г. работи като лекар в СБАЛХЗ- София, Клиника по клинична хематология. Има специалност Клинична хематология както и завършен Master Class активност на ЕНА (2015/2016г.) Член е на Работна група по Миелопролиферативни заболявания към Българско Медицинско Сдружение по Хематология. Водещ автор и съавтор е в 12 статии, участва активно в научни конгреси, конференции и форуми. Владее английски език.

#### **Актуалност на тематиката на дисертационния труд.**

Представеният дисертационен труд е фокусиран върху анализ на постигнатите резултати от лечението с Ruxolitinib на пациенти с миелофиброза (МФ) и съответно оценка на значението им в клиничен, социален и фармакоикономически аспект. Темата е актуална поради настъпилите промени в концепцията за лечение на онкохематологичните заболявания след 2004г., когато в клиничната практика все по-често започнаха да се използват т.нар „ малки молекули“. Последните са на път да се превърнат в стандарт за лечение на пациентите с хронични миело- и лимфопролиферативни заболявания.

Причислена към групата на редките заболявания, миелфиброзата е един от най-агресивните варианти на хроничните миелопролиферативни неоплазии. Заболяването обичайно се диагностицира при лица над 60 годишна възраст. Свързаните със заболяването симптоми не рядко водят до влошено качество на живот и ограничения във функционалния статус. От друга страна трансфузионната зависимост на тези пациенти е фактор, който често налага болничен престой, излагане на риск от инфекции и ангажиране на медицински ресурси. За страната ни към настоящият момент не са докладвани данни от реалната клинична практика, почиващи върху анализ на резултати от лечението с пероралния инхибитор Ruxolitinib, на пациенти с МФ. Това е послужило като основание на д-р Стоева за разработването на дисертационния труд.

### Структура на дисертацията.

Дисертацията е написана на 126 стандартни печатни страници, разпределени тематично, както следва: преглед на литературата (35 страници); цели, задачи, материали и методи ( 5 страници); резултати (54 страници); дискусия ( 10 страници); изводи и приноси (2 страници). Библиографията включва общо 157 източника, 6 от които на кирилица, останалите заглавия са на латиница. Дисертационният труд на докторанта е онагледен с 21 фигури, 35 таблици и приложения.

Литературният обзор е съставен от осем части. В този раздел е направен изчерпателен преглед върху епидемиологията, патогенезата, клиничната изява, еволюцията и усложненията, които съпътстват заболяването. Разгледана е ролята на ключови мутации (JAK2, CALR, MPL ), абнормена активация на JAK/STAT сигналния път, свърхпродуцията на цитокини и последващите ги резултати ( костномозъчна фиброза, екстремедуларна хемопоеза и конституционални симптоми). Хронологично са представени прогностичните модели за стратификация на риска и избор на риск-адаптирана терапия при пациентите с МФ. В литературният обзор е направен изчерпателен преглед на разрешените за употреба, от Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) и от Европейската агенция по лекарствата, два медикамента Ruxolitinib и Fedratinib. Представен е обстоен преглед на напредъка във фармакотерапията на МФ, на базата на обобщени резултати от клинични проучвания. Акцентуирано е вниманието върху проблемите свързани с ефективността на лечение, качеството на живот, значението на дългосрочното придържане към терапията и не на последно място тежестта на протичане на Covid-19 при пациенти провеждащи лечение с Ruxolitinib.

Основната цел на проучването е „ Да се изследват резултатите от лечението с ruxolitinib на пациентите с първична и вторична миелофиброза, както и промените в клиничните показатели, преживяемостта, социалната и икономическа тежест на заболяването.“

За постигане на целта, докторанта е набелязъл 7 ясно формулирани и изпълними задачи, както следва:

1. Да се проучат демографските характеристики на пациентите с миелофиброза, лекувани преди и след навлизането на ruxolitinib в СБАЛХЗ.

2. Да се оцени връзката между резултатите от лечението и характеристиките на пациентите и заболяването.
3. Да се оцени контролът на заболяването с лекарствения продукт.
4. Да се изследва преживяемостта на пациентите преди и след въвеждане на ruxolitinib в терапията.
5. Да се изследват качеството на живот и придържането към терапията.
6. Да се изчисли рентабилността на ruxolitinib за системата на здравеопазване в България.
7. Да се оцени влиянието на COVID-19 върху пациентите с миелофиброза, лекувани с ruxolitinib.

**Материали и методи.** Проучването е осъществено на територията на СБАЛХЗ-София, използвани са проспективни и ретроспективни данни от общо 111 пациента. Последните са разделени в две основни кохорти - контролна група състояща се от 45 пациента, лекувани за периода между 2000 и 2016 година (времето преди въвеждане на Ruxolitinib) и 66 пациента с диагноза миелофиброза (ПМФ, пост-ПВ МФ, пост-ЕТ МФ), които са лекувани с Ruxolitinib за периода 2016 - 2023г.

За обработка на данните са използвани методи за оценка на хипотези, статистическа значимост и корелационни анализи. Приложени са Fisher`s test, Spearman correlation coefficient, Student test, Kaplan Myer анализ на преживяемостта и др. Подробно са описани методичните подходи при проведения анализ за рентабилност на пероралния инхибитор Ruxolitinib.

**Препоръки.** *Да се уточни броя на приложенията споменати в методичната част. В дисертацията са споменати 5, към автореферата фигурират 4.*

**Резултати.** Получените резултати са представени и онагледени в таблици, фигури и графики. Почти във всеки един подраздел са посочени основни въпроси свързани с набелязаните задачи.

В сравнителният анализ на двете основни групи по демографските характеристики пол и възраст, резултатите са сходни. За групата лекувана с Ruxolitinib определената средна възраст при диагностициране за заболяването е под 60г. (57.1 ). Докладван е висок процент на пациентите с носителство на JAK2 (хетеро- или хомозиготно) в групата лекувана с Ruxolitinib.

Връзката между резултатите от лечението и характеристиките на пациентите са оценени на базата на проведените корелационни анализи. Възрастта е приета като

фактор, който корелира с най-голям брой характеристики на пациентите. Чрез използването на линеен регресионен анализ са изследвани промените на някои по-важни показатели и за някои от тях е потвърдено прогностичното им значение свързано с клиничния ход на заболяването.

На база проведен сравнителен анализ на преживяемостта в двете групи ( контролна и активна), д-р Стоева потвърждава по- висока преживяемост и редукция на трансфузионната зависимост в групата пациенти провели лечение с Ruxolitinib.

Допълнително са проучени качеството на живот, контролът на заболяването и придържането към терапията, оценени с въпросници описани в методичната част, като резултатите са послужили за оформяне на съответните изводи.

Особен интерес представляват резултатите от анализа на рентабилност, сравнявайки разходите при лечението на пациентите с т.нар стандартна терапия и терапия с Ruxolitinib, представени чрез инкременталното съотношение за един предотвратен смъртен случай.

Във връзка с пандемията предизвикана от вируса SARS-Cov-2, допълнително при 35 болни с МФ, на терапия с Ruxolitinib, е проведено проспективно, двугодишно обсервационно проучване. На база собствени резултати автора приема, че инфекцията с Covid- 19 не променя съществено вероятността за летален изход. Прогресията на заболяването е по-важен фактор, тъй като шансът за летален изход след прогресия е 33% по-вероятен, отколкото след Covid-19. Не е установена разлика в тежестта на Covid-19 и дневната доза на Ruxolitinib.

*Препоръки: Желателно е представените резултати да следват последователността на поставените задачи.*

**Дискусия.** В този раздел д-р Стоева е анализирала и съпоставила резултатите от собственото проучване с резултатите докладвани от други авторски колективи. Потвърдени са ползите от лечението с Ruxolitinib по отношение преживяемостта на пациентите с МФ и редукция на трансфузионния товар. Докторанта аргументирано обяснява установената по- висока честота на мутация V617F на JAK2 гена с факта, че в активната група са включени пациенти с първична и вторична МФ (пост-ПВ и пост-ЕТ). Данните от проведените анализи потвърждават значението на JAK2 статуса като фактор свързан с преживяемостта на пациентите.

По отношение докладваната по- малка честота на нежелани събития (хематологична токсичност) при пациенти лекувани с Ruxolitinib, сравнявайки данните от клиничното изпитване COMFORT-I, авторът обяснява несъответствията с по- малкия



брой пациенти включени в собственото проучване и по-честия мониторинг в клиничното изпитване.

Към настоящият момент темата Covid-19 и приложението на JAK2 инхибитор е дискусабилна. Подробно в този раздел докторантът е сравнил и анализирал данните от собственото проучване с резултатите докладвани от проучването на GIMEMA, в което са включени 2111 пациента с МФ. Несъответствията в резултатите автора логично обяснява с обема и характеристиката на кохортите.

**Изводи и приноси.** Те са направени въз основа собствените резултати и следват поставените задачи. Голяма част от тях имат потвърдителен характер.

1. Проучването на демографските характеристики на пациентите с миелофиброза, лекувани преди и след навлизането на ruxolitinib в СБАЛХЗ не установи сериозни различия между тях, като потвърди, че заболяването е характерно за пациентите над 60 годиншна възраст с превес на мъжете, с превес на първичната миелофиброза, на пациентите с положителен JAK статус и по-ниска хемотрансфузионна зависимост на лекуваните с ruxolitinib.
2. Лечението с ruxolitinib подобрява клиничните показатели на пациентите статистически значимо и намалява размера на далака.
3. Контролът на заболяването с лекарствения продукт, измерен чрез MPN SAF се подобрява статистически значимо за времето на проследяване. Размерът на далака и намалението на MPN SAF имат прогностично значение за успеха на терапията
4. Преживяемостта на пациентите след въвеждане на ruxolitinib в терапията се удължава статистически значимо, като 75% от тях са с продължителност по-висока от тази на лекуваните със стандартна терапия.
5. Качеството на живот на лекуваните с ruxolitinib се подобрява значително, което е свързано с по-доброто придържане към терапията, но при дългосрочно лечение и влошаване на клиничните резултати се намалява придържането.

6. Ruxolitinib не е рентабилен за системата на здравеопазване в България, но при настоящата система за отстъпки към НЗОК и по време на търговете може да е рентабилен за лечебното заведение.
7. Пациентите с МФ боледуват по-често от COVID-19 в сравнение с общата популация. Смъртността в групата за наблюдение е по-висока в сравнение с общата популация, но сравнима с публикуваните данни за пациенти с МФ.

Изброените приноси имат оригинален характер базирайки се на факта, че това е първото за страната ни проучване, в което са представени данни от реалната клинична практика.

**Литературен обзор.** Повечето от литературните източници са публикувани през последните години.

**Препоръки.** При изписването на библиографската справка да се спазва приетият стандарт. Заглавията, които са на кирилица е уместно да са поставени в началото на книгописа. Да се уточни броя на литературните източници посочени в дисертацията и автореферата.

**Автореферат** Представеният автореферат е написан на 53 страници, съдържа основни части от дисертационният труд.

**Заключение.** Дисертационният труд демонстрира задълбочените познания на докторанта, възможности да анализира и интерпретира клинични и статистически данни. Разработката е оригинална, свързана е с множеството въпроси, които таргетната терапия поставя. Препоръчвам на д-р Стоева да продължи проучванията си в тази насока. Дисертационният труд на докторанта отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за условия и процедури по придобиване на ОНС и заемане на академични длъжности в „СБАЛХЗ ЕАД“- София. Предлагам на уважаемото научно жури да гласува „за“ присъждане на научно-образователна степен „доктор“ на д-р Вера Стоева.

гр. Плевен

19/02/24г.

Изготвил рецензията:

доц. д-р Ваня Славчева Попова, дм