

3-9#3 128.02.2024г.

## Рецензия

### за дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“

**Тема:** “Миелофиброза – резултати от лечението с ruxolitinib, подход и бъдеще при лечението, социална тежест на заболяването’.

**Докторска програма:** "Хематология и преливане на кръв" 7.1.Медицина, Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт

**Докторант:** д-р Вера Иванова Стоева

**Научен ръководител:** проф. Георги Михайлов, дм и доц. Константин Ташков, дф

**Рецензент:** проф. Мария Йорданова Димитрова, дф, Фармацевтичен факултет, МУ-София, съгласно заповед №З-9/12.01.2024г.

**Общи данни за дисертационния труд:** Дисертационният труд и автореферата са оформени съгласно Правилник за условията и процедурите за придобиване на образователни и научни степени и заемане на академични длъжности в „Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания ЕАД“ – София, приет на заседание на Научния съвет о 19.01.2023 година.

Дисертационният труд на д-р Вера Стоева е написан на 126 страници и съдържа 21 фигури, 35 таблици и 4 приложения, като са цитирани общо 171 актуални литературни източници. Структуриран е по общовъзприетия модел: Въведение, Литературен Обзор, Цел, задачи, методи и материали, Резултати, Дискусия, Изводи и Приноси.

**Актуалност на научния проблем:** Миелофиброзата (МФ) е рядко заболяване, което се характеризира със значителна икономическа и социална тежест. През последните години бяха разработени нови терапии в лечението на МФ, но до момента няма проучвания, които да оценяват клиничната полза и икономическата им тежест за системата на здравеопазване в България. В тази връзка проучвания, насочени към тези оценки могат да подобрят както

лечението на заболяването, така и механизмите на взаимодействие между медицинските специалисти и пациентите, да подобрят качеството на живот на пациентите и не на последно място да предоставят данни за информирано вземане на решение от страна на регулаторните и заплащащите институции. Оценката на употреба на нови здравни технологии и придържането към терапията са изключително важни за лечението на всеки отделен пациент, а събирането на данни от реалната практиката може значително е от съществено значение за проследяването и цялостния контрол на заболяването. Оценката по фармакоикономически показатели, свързана с анализа на разходите при наличие на ruxolitinib дава информация за рентабилността на терапията и ползите, които се наблюдават в хода на лечението. Тъй като до този момент няма провеждано подобно проучване, уверено считам, че избраната от д-р Вера Стоева и нейните научни ръководители тема на дисертационния труд е оригинална и актуална.

**Биографични данни:** Вера Иванова Стоева завършва медицина през 2009 година в Медицински факултет, МУ-София и здравен мениджмънт през 2021 година. През 2016 година придобива специалност по клинична хематология. Професионалното ѝ развитие и практика от 2010 г до момента са основно в Специализирана Болница за Активно Лечение на Хематологични Заболявания. Д-р Стоева осъществява и дейност като координатор на мобилизациите на хемопоеитични стволови клетки в СБАЛХЗ, член е на Работна група по Миелопролиферативни заболявания към Българско Медицинско Сдружение по Хематология (БМСХ) и има завършен мастер клас към Европейската асоциация по хематология. Публикационната ѝ активност започва от 2013 г в голям брой български и чуждестранни издания. Тя участва и участва като съавтор в Ръководство за диагностика и лечение на хематологични заболявания и Методични указания за диагностика и лечение на хематологични заболявания.

**Актуалност на научния проблем:** Миелофиброзата е рядко заболяване с изключително сериозна икономическа и социална тежест. През последните години навлязоха нови терапии в лечението на МФ и тяхната икономическа и клинично въздействие не е проучвано в България. Всички проучвания в тази посока могат да подобрят лечението на заболяването, механизмите на взаимодействие между медицинските специалисти и

пациентите и съответно могат да бъдат от съществена полза за подобряване на качеството на живот на пациентите. Проследяването на параметрите, свързани с употреба на съвременни терапевтични алтернативи и придържането към терапията са изключително важни за лечението на всеки отделен пациент, а събирането на данни от реалната практиката може значително да промени тенденциите и цялостния подход за контрол на заболяването. Допълнителното приложение на фармакоикономически методи за анализ на разходите при наличие на ruxolitinib дава информация за рентабилността на терапията и ползите, които се наблюдават в хода на лечението. До момента не ми е известно да е провеждано подобно проучване на ниво докторска дисертация у нас, което дава основание да считам, **че темата е оригинална и актуална.**

Литературният обзор е написан компетентно и се базира **на детайлен и задълбочен** преглед на 171 актуални литературни източника, свързани с епидемиологията, развитието на миелофиброзата, диагностика и терапия на пациентите, данни за качество на живот, както и проследяване на придържането към терапията. В литературният обзор е разгледан и детайлно представен клиничният профил на заболяването, дискутирани са качеството на живот и разходите в световен мащаб и в България, които до момента са проучени, анализирани и публикувани в научната периодика. **Налага се изводът, че клинична и икономическа оценка на лечението на миелофиброза с ruxolitinib, не е правена досега в България и тя би била от съществено значение за вземането на информирано решение.**

От този извод логично и ясно е формулирана и **целта на работата** - 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.

**Материалите и методите са адекватно подбрани и съответстват на целта и поставените задачи.** В осъщественото комбинирано ретроспективно-проспективно наблюдение на пациенти проследява времето преди и след навлизането на ruxolitinib в терапевтичната практика. Във връзка с това е направена детайлна оценка на клиничните характеристики на пациентите, както и приложението и профила на безопасност на ruxolitinib по време на лечението и влиянието му върху хода и изхода на заболяването.

Оценката на придържането към терапията е направена на базата на скалата на Morisky, а качеството на живот е оценено чрез EuroQol-5D. Проведеният фармакоикономически анализ оценява стойностната ефективност на лечението в националната практика съгласно наличните алтернативи. Източниците на данни са генерирани на базата на реалната терапевтична практика на базата на информация от пациентите и здравните им досиета, което прави проучването изключително ценно и с висока вътрешна валидност. Прави впечатление, че за обработката на данните са използвани различни статистически методи, анализ на риска и корелационни анализи, което подчертава достоверността на получените резултати и дава възможност за съпоставимост на национално и международно ниво.

**Резултатите от собствените изследвания** са описани в 55 страници и са илюстрирани с 21 фигури и 35 таблици. Представени са са последователно, отговарят на поставените задачи и показват основните предимства от приложението на ruxolitinib от клинична и фармакоикономическа гледна точка. Резултатите са представени в 9 раздела поручвания:

1. Резултати от лечението на пациенти с миелофиброза преди въвеждането на ruxolitinib в терапевтичната практика;
2. Преживяемост на пациентите в контролната група;
3. Резултати от проведения ретроспективен анализ на пациенти, лекувани с ruxolitinib;
4. Преживяемост на пациенти, лекувани с ruxolitinib;
5. Сравнителен анализ на преживяемостта между контролната и активната група;
6. Оценка на риска от смърт между контролната група и лекуваните с ruxolitinib;
7. Анализ за рентабилността по фармакоикономически показатели;
8. Анализ на преживяемостта и риска при пациенти с миелофиброза и COVID-19; и два раздела статистическа обработка на данните, като приложеният статистически анализ обхваща клиничните резултати, контрола на заболяването, качеството на живот и придържането към терапията да възможност да се обосноват, сравнят и анализират всички получени резултати на проспективно наблюдаваните пациенти. В този смисъл тълкуването на резултатите има важна научна и клинична стойност. Най-съществените изводи от приложените анализи могат да се обобщят както следва:

1. Анализ на демографските и клиничните данни на пациентите - Данните са анализирани посредством Kaplan Meyer анализ и показват, че продължителността на живота е под 80 месеца за всички 42 пациенти, включени в анализа, еквивалентна на 6.5 години. Преживяемостта в лекуваната група е по-висока и около 75% от пациентите ще преживеят повече от 80 месеца. Разликата между двете сравнявани групи е статистически значима и представлява около 75,33% намаление на вероятността от смърт. Тези резултати имат важно практическо значение, а проведенният статистически анализ потвърждава достоверността на изводите и възможността да се използват като база при вземането на решение за избор на терапевтични стратегии;
2. Анализ на качеството на живот - визуална аналогова скала (VAS) за самооценката на пациентите и EQ5D, са сред основните източници на информация. В проследената група пациенти се наблюдава подобрене в качеството на живот, оценено чрез двата въпросника. Допълнителното приложение на третият измерител, специфичен за онкологичните заболявания (EORTC) е свързано с проследяване на три показателя – физическа активност, наличие на симптоми и качество на живот. Анкетираният пациенти съобщават, че тежестта на симптомите намалява, което е показател за подобряване на тяхното състояние и респективно качеството на живот.
3. Оценка на стойностната ефективност на ruxolitinib – проведеното проучване по фармакоикономически показатели е изключително важно за всички иновативни терапии в онкологията. Тези методи дават възможност да се проследи рентабилността на терапията и постиганите резултати, което има важно практическо значение с оглед на високите разходи на здравните системи. В настоящият дисертационен труд е проведен инкрементален анализ който показва, че допълнителните разходи за всеки един спасен човешки живот за една година са допълнително 119 629 лв.
4. Оценка на придържането към терапията - анализът на придържането към терапията по скалата на Morisky показва, че контролът на заболяването се подобрява и стойностите на MPN-SAF намаляват чувствително за проследявания период, което показва, че с напредване на времето заболяването се контролира

по-добре, като намалява тежестта на симптомите, а придържането към терапията не се променя през целия период на изследване и остава високо.

В последният раздел са описани ограниченията на проведените проучвания.

**Научни приноси:** На базата на подробното запознаване с дисертационния труд напълно приемам определените от докторантката научни приноси. Трябва да се отбележи, че това е първото проучване на базата на данни от реалната терапевтична практика, което проследява в дългосрочен план лечението и преживяемостта на пациенти с миелофиброза с JAK инхибитора ruxolitinib, за първи път е направена и оценка на качеството на живот и придържането към терапията на пациенти с миелофиброза. Това е и първото проучване, което оценява влиянието на пандемията от COVID-19 върху хода на заболяването и лечението на пациенти с миелофиброза.

Представеният **автореферат съответства** на проучванията и представя достатъчно детайлно, както основните проучвания, като и постигнатите резултати и препоръки.

**Научни публикации:** Резултатите от докторската дисертация са публикувани в 4 научни списания, едно от които с импакт фактор, както и са представени на пет конференции.

**Значителната публикационна активност и участия в научни форуми показват, че научните резултати са широко обсъдени от научната общност и рецензирани от повече специалисти в областта.**

Д-р Стоева е участвала в един проект, финансиран от ФНИ за изследване на съгласието и спазването на терапията от пациенти със социално значими и онкологични заболявания.

**Заклучение:** Професионалното развитие, изпълнението на учебната програма като докторант, допълнителните квалификации ми дават основание да считам, че постиженията на Вера Стоева **съответстват на направлението на докторската дисертация.**

**Критични бележки и въпроси:** Д-р Вера Стоева се очертава като амбициозен и добре обучен медицински специалист, който умело работи с бази данни и методики, които са взимствани и други дисциплини с икономическа насоченост. Тази интердисциплинарост подчертава необходимостта колаборация между отделните медицински специалисти с цел да се подобрят терапевтичните резултати и качеството на живот на пациентите. Би било интересно да се коментира как магистър фармацевт може да бъде включен в процеса на

проследяване на лечението и по-специално при оценка на придържането към терапията и има ли възможност това да се случи в практиката. Препоръчвам резултатите от оценката на придържането към терапията да се вземат предвид от медицинската общност и да бъдат използвани като база за включване във фармакотерапевтичното ръководство на индикатори за оценка на придържането към назначената терапия, както и да се помисли за включването на болничен фармацевт в процеса на оценка на придържането към терапията.

**Заключение.** Дисертационният труд съдържа оригинални научно-приложни резултати. В предвид актуалността на темата, точната формулировка на целите, методите и получените резултати, широкото представяне и значимост на научните публикации считам, че докторската дисертация удовлетворява изискванията на ЗРАСРБ и на Правилника на СБАЛХЗ, поради което препоръчвам на уважаемото жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на Вера Иванова Стоева по докторска програма „Хематология и преливаненакръв“, професионално направление 7.1. Медицина и област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт.

София  
27.02.2024 г.

Рецензент:  
проф. Мария Йорданова Димитрова, дф