

3-9#7 128.02.2024 г.

## Становище

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

**Биографични данни:** Вера Иванова Стоева е завършила медицина през 2009 година. Професионалното ѝ развитие и практика от 2010 г до настоящия момент са предимно в Специализирана Болница за Активно Лечение на Хематологични Заболявания. След завършването си е придобила специалност „Клинична хематология“, втора магистърска степен по здравен мениджмънт и завършен мастер клас към Европейската Хематологична Асоциация. Има опит като координатор на мобилизациите на хемопоеични стволови клетки в СБАЛХЗ и също така е член на Работна група по Миелопролиферативни заболявания към Българско Медицинско Сдружение по Хематология (БМСХ). Има публикационна активност от 2013 г в голям брой български и чуждестранни издания и включително участва като съавтор в Ръководство за диагностика и лечение на хематологични заболявания и Методични указания за диагностика и лечение на хематологични заболявания.

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.

**Актуалност на темата на докторската дисертация:** 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.

**Структура на работата:** Докторската дисертация е структурирана в стандартния вид – литературен обзор, хипотеза и цел, методика, резултати, дискусия, изводи и приноси.

В литературният обзор **изчерпателно и задълбочено са разгледани** публикувани проучвания от последните години, свързани с епидемиологията, развитието на миелофиброзата, диагностика и терапия на пациентите, данни за качество на живот, както и проследяване на придържането към терапията. Литературният обзор поставя важни въпроси и представя клиничната картина, качеството на живот и разходите в световен мащаб и в България, които до момента са проучени и анализирани. **Литературният обзор съдържа съвременни, коректно подбрани източници и съответства на научните стандарти.**

Целта на работата е ясно формулирана - от една страна проследява терапевтичните и фармакоикономически аспекти на лечението на миелофиброза след навлизане на ruxolitinib в клиничната практика, а от друга страна са проследени преживяемост, социалната тежест, придържането към терапията, качество на живот. **Целта е коректно формулирана, изпълнима и оригинална.**

Използваните **методи** включват проспективно и ретроспективно наблюдение на пациенти преди навлизане на ruxolitinib и промяна в проследените параметри след навлизането му в практиката. Освен клиничните характеристики на пациентите, също са оценени дозата на приложение на ruxolitinib, наличие на нежелани събития в хода на лечението, изход от заболяването. Приложената скала на Мориски и въпросниците за оценка на качеството на живот дават ценна информация за отношението на пациентите към лечението и тяхната удовлетвореност. Фармакоикономическият анализ представя рентабилността на лечението в националната практика съгласно наличните алтернативи. Източниците на данни за изследваните показатели са пациентите и здравните им досиета, което прави проучването изключително ценно, поради получените данни в реалната практика. 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 проведените проучвания са последователно представени и показват основните предимства от приложението на ruxolitinib от клинична и фармакоикономическа гледна точка.

В първата част на дисертационния труд са сравнени пациентите преди и след въвеждане на ruxolitinib. 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. Последователно са представени демографски характеристики, лечение, изход от лечението и проследяване по всички параметри на пациентите, лекувани с ruxolitinib. 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 проведенят статистически анализ потвърждава достоверността на изводите и възможността да се използват като база при терапевтичните стратегии.

Проведен е задълбочен статистически анализ по отношение на корелационни връзки между характеристиките на пациентите, клиничните показатели и тежестта на заболяването, за да се определи прогностичното им значение. Повечето промени в клиничните показатели са статистически значими, което показва че лечението с ruxolitinib трайно и статистически значимо подобрява клиничните показатели. Намалението на зависимостта от трансфузии и тежестта на симптомите, също са статистически значими. Тези резултати имат съществено значение по отношение на контрола на заболяването и позволяват сравнение с други популации или пациентски групи.

Проведеният статистически корелационен анализ на зависимостта между клиничните показатели и характеристиките на пациентите представя базова информация за лечението, рисковите групи и възрастта на пациентите, което има важно практическо значение.

Приложението на общите измерители за качеството на живот- визуална аналогова скала 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 – физическо функциониране, симптоми и качество на живот. Анкетираният пациенти съобщават, че тежестта на симптомите намалява, което е показател за подобряване на тяхното състояние.

Приложението на фармакоикономически методи и подходи за анализ на съотношението разход- резултат 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. Анализът на придържането към терапията по скалата на Morisky е изключително ценен параметър, който показва отношението на пациентите към лечението. В анализираната група пациенти придържането е високо и несеменява хода на лечението (около 10 точки).

Приложеният статистически анализ обхващащ клиничните резултати, контролът на заболяването, качеството на живот и придържането към терапията е допълнителен анализ, чрез който могат 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.

**Получените резултати съответстват на целта и използваните методи, коректно отразяват научните проучвания.**

В последният раздел са описани ограниченията на проведените проучвания.

**Подкрепям направените заключения, както и приносите на работата.**

По мое мнение дисертационния труд има много иновативни приноси, **детайлно изпълнение, яснота на получените резултати** и потвърждението им чрез голям брой разнообразни статистически подходи.

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.

**Заключение:** 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 Правилникана СБАЛХЗ, поради което препоръчвам на почитаемото 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.

Изготвил становището:

доц. Зорница Миткова, дф

