

СТАНОВИЩЕ

3-9#5 128.D2.2024г.

от доц. д-р Лидия Иванова Гърчева,
за дисертационен труд на д-р Вера Иванова Стоева, докторант свободна форма
за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“
по научната специалност “ Хематология и преливане на кръв“

Оценка на актуалността на темата

Миелофиброзата е рядко злокачествено хематологично заболяване, характеризиращо се с фиброза на костния мозък, екстрамедуларна хемопоеза и свръхактивен JAK-STAT път.

Клиничните оплаквания, включващи конституционални симптоми при тези пациенти водят до сериозно влошено качество на живот.

Конвенционалната терапията включва редица нови препарати през последните години от групата на janus kinase (JAK) инхибиторите, някои от които в период на изпитване. По тези причини липсват достатъчно данни за тяхното действие, странични ефекти и социална тежест на заболяването.

От друга страна е известно, че нарушаването на терапевтичните протоколи е причина за високата смъртност и е поставено сред най-важните и скъпи проблеми в световното здравеопазване.

Лечението на пациентите с миелофиброза у нас в клиничната практика с новите лекарствени продукти и получените резултати не са добре проучени, което определя интересът към тази тема.

Настоящата дисертационна работа обстойно обобщава резултатите от дългосрочното проследяване на лечението и представя оценка на преживяемостта и качеството на живот. Затова смятам, че дисертационният труд е актуален и полезен за клиничната практика.

Оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е разработен на 126 страници по общоприетия модел: литературен обзор (34 стр.), цел и задачи (1 стр.), материал и методи (6 стр.), собствени резултати(60 стр.), дискусия (10 стр.). Формулирани са 7 извода и 6 оригинални приноса. Работата е онагледена с 35 таблици, 21 фигури и 4 приложения. Използвани и цитирани са 171 литературни източници. Във връзка с дисертацията са публикувани 4 научни статии и са представени 4 доклада на научни форуми у нас и в чужбина.

Литературният обзор е компетентно и ясно написан. Целенасочено е описана същността на заболяването, епидемиологията, клиничната картина и следвания алгоритъм при поставяне на диагнозата. Описано е в динамика въвеждането на система за стратификация на риск и допълненията при разработените нови прогностични модели, включващи компоненти с независимата прогностична стойност на генетични мутации, кариотип, полово-съобразени нива на хемоглобин. Посочено е значението на рисковите групи при избор на терапевтична стратегия. Подобно са описани прилаганите лекарствени продукти, както и нови, в процес на разработване. Разгледани са различните аспекти на социалната и икономическа тежест и нарушенията на качеството на живот при това заболяване в България и други страни. Представени са анализи на последствията от неспазването на терапията и усложненията свързани с Covid-19 .

Целта на работата е изследване на резултатите от лечението с ruxolitinib на пациентите с първична и вторична миелофиброза и промените в клиничните показатели, преживяемостта, социалната и икономическа тежест на заболяването. Поставените задачи обхващат главно аспекти на демографските характеристики на пациентите с миелофиброза, лекувани преди и след навлизането на ruxolitinib в СБАЛХЗ, преживяемостта на пациентите и оценка на влиянието на COVID-19 върху пациентите с миелофиброза, лекувани с ruxolitinib.

Главата **Материали и методи** е много добре разработена. Ясно и обосновано са представени групите пациенти - 66 на брой ретроспективно проследени и подгрупа от 21 пациента, подложена на проспективен анализ. Формираните групи са добре клинично дефинирани и достатъчни за надеждна статистическа обработка, чрез която са осигурени резултатите. Включена е и контролна група от 45 ретроспективно проследени пациенти, лекувани преди въвеждането на ruxolitinib. Използваните методи за измерването на качеството на живот, тежестта на симптомите и придържането към терапията при пациентите с миелофиброза, както и в групата с Ковид 19 са избрани и описани целенасочено и професионално. Представените анализи за преживяемост, оценка на риска и рентабилност на приложената терапия биха могли да бъдат основа за съставянето на компетентно и практически полезно помагало.

Оценка на собствени резултати

Резултатите са систематизирани и логично свързани със задачите, произтичащи от основната цел. Възприетата структура на изложение, а именно: след представянето на получените данни за обследваните групи преди и след въвеждането на ruxolitinib в терапията те се анализират в контекста на клиничните и демографски фактори на групата пациенти, обсъждат се в контекста на световните постижения и се обосновават основните становища на авторът по тях. Интересно и информативно е представянето както на количествените данни за динамиката на клиничните параметри, така и варирането на разходите и резултатите при анализът на чувствителността. Този анализ показва, че при намаляване на разходите за лечение намалява инкременталното съотношение и това води до приближаване към препоръчителния праг на рентабилност. Обемът собствени данни е обработен адекватно статистически и е представен удачно в табличен и графичен вид, което го прави достъпен за възприемане и осмисляне. Този начин на представяне на резултатите позволява обстойно, обективно и критично обсъждане в Глава **Дискусия**. Там още веднъж се открояват получените резултати, оформят се изводите и се обективизират приносите на тази дисертация.

Формулираните 7 извода произтичат от получените собствени резултати. Установява се, че преживяемостта на пациентите след въвеждане на ruxolitinib в терапията се удължава статистически значимо, в сравнение с тази на лекуваните със стандартна терапия. Качеството на живот и контролът на заболяването с лекарствения продукт се подобрява статистически значимо за времето на проследяване и това е свързано с по-добро придържане към терапията. В допълнение лечението с ruxolitinib подобрява клиничните показатели на пациентите статистически значимо и намалява размера на далака, което има прогностично значение за успеха на терапията.

Предложеният анализ на групата пациенти с миелофиброза, засегнати от COVID-19 показва по-високата им заболяемост и смъртност в сравнение с общата популация.

Оценка на приносите

В дисертацията са добре формулирани 6 приноси, които аз приемам.

С оригинален характер:

1. За първи път у нас е проведено дългосрочно проследяване на резултатите от лечението на пациентите с миелофиброза с JAK инхибитора ruxolitinib.

2. За първи път у нас е оценена преживяемостта на пациентите с миелофиброза с JAK инхибитора ruxolitinib.
3. За първи път у нас е оценено качеството на живот и придържането към терапията на миелофиброза с JAK инхибитора ruxolitinib.
4. За първи път у нас е изследвана преживяемостта на пациентите с COVID19 и миелофиброза, лекувани с JAK инхибитора ruxolitinib.

С потвърдителен характер:

1. Изследвана е рентабилността на терапията на пациентите с миелофиброза, лекувани с JAK инхибитора ruxolitinib като са потвърдени данните за високите разходи при лечение на пациентите с редки заболявания.
2. Потвърдени са международните данни за ефективността на ruxolitinib и статистически значимото подобрене на клиничните резултати, тежестта на заболяването, намалението на далака и по-високата преживяемост при терапия с ruxolitinib.
3. 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 години с превес на мъжете, на първичната миелофиброза, на пациентите с положителен JAK статус и по-ниска хемотрансфузионна зависимост на лекуваните с ruxolitinib.
4. Лечението с ruxolitinib подобрява клиничните показатели на пациентите статистически значимо и намалява размера на далака.
5. 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

6. 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.
7. Качеството на живот на лекуваните с ruxolitinib се подобрява значително, което е свързан с по-доброто придържане към терапията, но при дългосрочно лечение и влошаване на клиничните резултати се намалява придържането.
8. 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.
9. Пациентите с МФ заболяват от COVID-19 по-често от общата популация. Смъртността в групата за наблюдение е по-висока в сравнение с общата популация, но сравнима с публикуваните данни за пациенти с МФ.

Критични бележки и препоръки към дисертационния труд:

Нямам сериозни критични бележки, свързани със замисъла на дисертационния труд, използваните методи, получените резултати и научни приноси. Бих препоръчала публикуване на опита и постиженията на дисертанта.

От представената научна биография, публикациите и участия в научни форуми, както и личните ми впечатления, смятам че д-р Вера Стоева е изграден лекар, специалист в областта на клиничната хематология.

Във връзка с дисертационния труд д-р Стоева е представила 4 публикации (3 в български и 1 в международни списания) и 4 участия с доклади в национални и международни конгреси. Работила е по научен проект, пряко свързан с темата на дисертацията.

Д-р Вера Стоева завършва медицина през 2009 г. и специализира клинична хематология в Специализирана болница за хематологични заболявания - София в периода 2012-2016 г. През 2021 г. придобита специалност „Здравен мениджмънт“.

Има завършен Master Class 2015/2016г, към ЕНА и е междувременно координатор на мобилизациите на хемопоеични стволови клетки в СБАЛХЗ до 08.2016г. Участва в клинични проучвания фаза 1,2,3 при пациенти с миелопролиферативни, лимфопролиферативни заболявания, множествен миелом.

Член е на работна група по миелопролиферативно заболявания към Българско Медицинско Сдружение по Хематология (БМСХ)

Д-р Стоева е свободен докторант към СБАЛХЗ по научна специалност 03.01.39 – “Хематология и преливане на кръв”. Владее английски език.

Заключение:

Оценявам по достойнство дисертационния труд – неговата актуалност, използваните съвременни методи, получените резултати и приносите, както и професионалните и изследователски умения на дисертанта. Смятам, че те напълно отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичните кадри и Правилника за приложението му. Затова напълно убедено ще гласувам ЗА и препоръчвам на уважаемото Научното жури също да гласува положително за присъждане на образователната и научна степен “Доктор” на д-р Вера Стоева.

Изготвил становището:

Доц. Д-р Лидия Гърчева, дм