

# РЕЦЕНЗИЯ

от доц. Христина Лебанова, д.ф.

*Катедра „Фармацевтични науки и Социална фармация“*

*Факултет „Фармация“, Медицински университет – Плевен*

*Външен член на Научно жури, утвърдено със Заповед №Р-109-501/23.12.2022г. на Ректора на МУ-Варна и на основание Протокол №1/30.12.2022г. от първото заседание на научното жури*

**ОТНОСНО:** Защита на дисертационен труд на маг.фарм. Богдан Яворов Кирилов за присъждане на ОНС „Доктор“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление 7.1. „Медицина“ и научна специалност „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“ в Медицински университет – Варна на тема „Проследяване безопасността на ваксини срещу COVID-19 – анализ на съобщения за нежелани лекарствени реакции в България“ с научни ръководители проф. д-р Клара Докова, д.м. и доц. Евгени Григоров, д.м.

## Процедура на защитата

Маг.фарм. Богдан Яворов Кирилов е преминал през всички процедури, предвидени в Правилника за развитие на академичния състав на Медицински Университет – Варна. Маг.фарм. Кирилов е зачислен в задочна форма на обучение за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина и специалност „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“ със Заповед № Р-109-333/06.10.2017г. Отчислен е с право на защита със Заповед № Р-109-501/23.12.2022г. на Ректора на МУ-Варна. Със същата заповед съм определена за член на научното жури.

Предоставеният ми комплект документи е в съответствие с изискванията на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински Университет – Варна.

## Биографична справка за кандидата

Магистър-фармацевт Богдан Кирилов е завършил фармация в Медицински Университет – София през 2009г., а през 2011г. завършва магистратура по Здравен мениджмънт във ФОЗ на МУ-София. Професионалният му път започва като медицински представител, преминава през регионален мениджър продажби, маркетинг мениджър и национален мениджър продажби. В периода 2017-2018г. е заместник изпълнителен директор на Изпълнителната агенция по лекарствата, а от 17 август 2018 г. е изпълнителен директор на Агенцията. Член е на управителния съвет на Европейската агенция по лекарствата от 2018 г., а през 2016/2017 г. е бил член и на Централната комисия по етика към Българския фармацевтичен съюз.

Бил е член на Национален ваксинационен щаб в изпълнение на ваксинационната кампания срещу COVID-19, както и член на Специализиран съвет за ваксини срещу COVID-19 към Европейската комисия.

Маг.фарм. Кирилов владее писмено и говоримо английски и испански език и има основни познания по португалски.

### **Оценка на актуалността на дисертационния труд**

Представеният ми за обсъждане и оценка дисертационен труд разглежда задълбочено и изчерпателно процеса по проследяване на безопасността на ваксините срещу COVID-19, прилагани в България в периода 2020-2022г. Съотношението полза/риск при ваксините е благоприятно, но въпреки това те се свързват с някои сериозни нежелани реакции като миокардит, синдром на Гилен-Баре (GBS) и синдром тромбоза с тромбоцитопения. Изключително важна е ролята на системата за спонтанно съобщаване на нежелани реакции в България в процеса на идентифициране и количествено и качествено определяне на възможните рискове и уязвими популации при приложението на ваксините срещу COVID-19 особено в контекста на оскъдните данни от национални постмаркетингови проучвания.

### **Структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд е с обем от 159 страници и е онагледен с 15 таблици и 24 фигури. Разгледани са 172 български и чуждестранни литературни източници.

Дисертационният труд има следната структура: въведение – 2 стр., литературен обзор - 49 стр., методика на проучването - 11 стр., резултати – 58 стр., обсъждане – 11 стр., заключение изводи и приноси – 6 стр и използвана литература – 11 стр. Налице е баланс между обзорната част и резултатите.

В **литературния обзор** са разгледани, коментирани и анализирани основните характеристики на SARS-CoV-2 инфекцията, терапевтичните подходи и процесът на ваксинапрофилактика. Представени са основните видове ваксини срещу COVID-19. Направен е задълбочен и критичен анализ на принципите на функциониране на европейските и национални системи за проследяване на лекарствената безопасност, националната регулаторна рамка и наличните бази-данни, които позволяват оценката на безопасността на лекарства и ваксини в постмаркетинговия период на приложението им. Цялостното ми впечатление от обзора е, че представя докторанта като отлично информиран по темата и задълбочен изследовател с критична мисъл. Именно доброто познаване на същността на проблема, което се основава и на професионалния опит на маг.фарм. Кирилов, му позволява да формулира ясна и научно-обоснована цел на своя труд.

Дефинираната **цел** на дисертационния труд, а именно да анализира системата за съобщаване на НЛР в България, в контекста на добрите европейски практики, както и динамиката и спецификата на подаваните съобщения за нежелани лекарствени реакции след поставяне на ваксини срещу COVID-19, с оглед оптимизиране на процесите за проследяване на лекарствена безопасност попада в обхвата на научната специалност на докторската програма и отговарят на съдържанието и проведените проучвания.

Поставените шест **задачи** са конкретни, добре формулирани и адекватни за разрешаване на поставената цел.

Поставям висока оценка на представянето на използваните **материали и методи** в дисертационния труд. Правилно са подбрани и описани методите и материалите на проучванията, които показват познаване на материята и задълбочения подход на докторанта. Използвани са данни от националната система за съобщаване на нежелани лекарствени реакции, която е част от системата за проследяване на безопасността на лекарствените продукти. Системата е единственият достоверен източник за българската популация и това позволява заключенията от анализа да бъдат приети за достоверни.

Считам за изключително подходящи използваните статистически подходи за анализ на информацията. Приложената методика на анализ позволява да се постигне целта на дисертационния труд и да се изпълнят поставените задачи.

*Резултатите* от собствените проучвания са представени изчерпателно, последователно и логично в глава III от дисертационния труд. Поставените задачи са изпълнени.

По задача 1 е направен задълбочен и критичен преглед на законодателната рамка в областта на проследяването на лекарствената безопасност в България в контекста на европейската нормативна уредба. Поставен е акцент върху подхода за оценка на причинно-следствената връзка ваксинацията и разглежданите нежелани събития.

Задачи 2, 3, 4 и 5 са изпълнени с анализа на информацията от националната система за спонтанно съобщаване на нежелани лекарствени реакции. Установено е, че за последните пет години (2017г. – 2021г.) се наблюдава тенденция на увеличаване на дела на получените съобщения от немедицински лица, като докладването от пациенти нараства пет пъти - от 601 през 2020 г. на над 4000 през 2021 г. Наблюдава се и значителен ръст в относителния дял на пациентските съобщения след януари 2021г., като това може да бъде обяснено с кампанията за ваксинация срещу COVID-19 в България, която стартира по това време. Интересен е фактът, че броят на очакваните и неочаквани докладвани НЛР е почти еднакъв, което още веднъж подчертава значението на системите за спонтанно съобщаване на НЛР и пациентите като източник на информация за изграждане на профила на безопасност на лекарствените продукти. Най-често са докладвани подозирани нежелани реакции за Vaxzevria – 2329, следвано от Comirnaty – 1156, Spikevax – 434 и Janssen (Jcovden) – 172. Comirnaty с 66% от всички поставени дози е отговорна за 26% от реакциите, а Vaxzevria, която има само около 11% от всички дози, е отговорна за 58.4% от всички НЛР.

Най-висока е честотата на съобщения на 1000 приложени дози през месец юли 2021 г., когато се достига стойност от близо 50 НЛР на 1000 дози. В съответствие с данни от литературата жените са онези, които докладват по-често НЛР - общата съобщаемост при жените е 1.03 ‰, а при мъжете – 0.56 ‰.

Изключително интересен, включително и от регулаторна гледна точка, е анализът на сериозността на докладваните НЛР – 14,5% от всички съобщения. Важно е да се отбележи, че при 18 от тях става въпрос за смъртни случаи, като в нито един от тях не е доказана причинно-следствена връзка. Най-висока е честотата на сериозни НЛР при Vaxzevria – 0,5 на 1000 приложени дози при жени и близо 2 пъти по-малко при мъжете – 0,3. При останалите 3 ваксини честота е под 0,1.

Високо оценявам представения обобщен линеализиран модел (GLM; Generalized Linearized Model) с възраст като променлива на отговора, разпределена според Гама разпределение и предсказващи променливи (фактори) пол, сериозност и ваксина. Резултатите от него показват, че Spikevax и Jcovden причиняват сериозни НЛР на по-малка възраст в сравнение с Comirnaty. При Comirnaty, Vaxzevria и Spikevax сериозните реакции се появяват на по-голяма средна възраст от несериозните, като при Comirnaty и Vaxzevria разликите са статистически значими ( $p < 0.0001$ ). На база проведените анализи, докторантът извежда заключението, че ваксината Comirnaty (взета за база) най-вероятно провокира по-малко НЛР, тъй като броят на НЛР на съобщение е по-малък в сравнение останалите три ваксини.

По-често са докладвани системни нежелани реакции, сред които промяна в телесната температура, главоболие и неразположение. Анализирани са и т.нар. AESI (нежелани събития от специален интерес). Най-многобройни са докладите за съобщенията за диспнея и припадък, като основно са наблюдавани след приложение на Vaxzevria. Проследена е и честотата на тромбозата, като тя преобладаващо се причинява от Vaxzevria (32 от общо 34 случая като останалите 2 случая са при Spikevax). Резултатите показват също, че иРНК ваксините се свързват с AESI миокардит/перикардит.

Глава Резултати завършва с анализ на различни системи за съобщаване на НЛР в някои европейски държави (задача 6). Сравнени са функционалностите на системите за съобщаване на НЛР в България, Белгия, Великобритания, Дания и Нидерландия.

В **обсъждането** на дисертационния труд маг.фарм. Кирилов съпоставя собствените резултати с тези в съвременната специализирана литература като подчертава тяхната значимост.

Синтезирани са 11 ясно формулирани **извода**, които отразяват резултатите от проведеното проучване и отговарят напълно на поставената цел и задачи.

### **Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

По темата на дисертационния труд са публикувани 4 пълнотекстови публикации, в две от които докторантът е първи автор. Научната продукция на маг.фарм. Богдан Кирилов покрива изискванията на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински Университет – Варна.

Налице е висока ерудираност на докторанта по проблематиката, доказателства, че проучванията са личен принос, представителни за страната и могат да бъдат формулирани достатъчно конкретни препоръки, приноси и практически ползи.

Приемам изведените от докторанта приноси:

- *Извършен е исторически преглед на системата за проследяване на лекарствена безопасност в България*
- *Извършен е сравнителен анализ между основни характеристики на системите за съобщаване на НЛР в България и европейски страни, като е установена висока степен на сходство между държавите.*
- *Цялостният анализ на данните за НЛР позволява извеждане на препоръки, насочени към мотивиране и активиране на здравните професионалисти като участници в процеса на контрол на лекарствената безопасност.*
- *Извършен е първи анализ на динамиката на съобщаемостта на НЛР, свързани с приложението на ваксини срещу COVID-19 в България, който показва, че ситуацията в страната ни е сравнима с останалите страни на ЕС.*
- *Резултатите от анализа на съобщенията за НЛР в България принципно потвърждават официалната продуктова информация за безопасността на ваксините срещу COVID-19, което е предпоставка за по-голямо доверие както от страна на медицинските специалисти, така и от лицата, които имат притеснения да бъдат ваксинирани.*

**Автореферат**

Представеният автореферат е направен според изискванията на Медицински Университет – Варна и отразява основните резултати, постигнати в дисертационния труд.

### **Заклучение**

След като се запознах в детайли с представения дисертационен труд на маг. фарм. Богдан Кирилов, считам, че темата, обема, получените резултати и направените изводи отговарят напълно на изискванията на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински Университет - Варна, докторската програма и са резултат от собствени изследвания и разработки на автора. Дисертационният труд показва, че докторантът маг.фарм. Богдан Кирилов притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“ като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Дисертационният труд съдържа приложно-практически резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на Медицински Университет - Варна.

Като имам предвид гореизложените аргументи и представения дисертационен труд на тема „Проследяване безопасността на ваксини срещу COVID-19 – анализ на съобщения за нежелани лекарствени реакции в България“, автореферат, постигнати резултати и приноси, давам своята **положителна оценка и убедено препоръчвам** на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’ на маг.фарм. Богдан Яворов Кирилов в докторска програма по „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“.

Гр. Плевен

30.01.2023г.

Изготвил:

  
/доц. Христина Лебанова, д.ф./