

СТАНОВИЩЕ

от проф. Искра Славчева Мирчева, д.м.

катедра Социална медицина и организация на здравеопазването

Факултет по обществено здравеопазване

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

на дисертационен труд за придобване на образователна и научна степен „Доктор“

в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт

професионално направление 7.1. Медицина

научна специалност „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“

на **Богдан Яворов Кирилов**

на тема **„Проследяване безопасността на ваксини срещу COVID-19 – анализ на съобщенията за нежелани лекарствени реакции в България“**

Основание за изготвяне на становището

Заповед № Р-109-501/23.12.2022г. на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна за отчисляване с право на защита и определяне на състав на научно жури. Съгласно Протокол №1 от 30.12.2022 г. от първо заседание на научното жури, съм определена да изготвя становище.

Данни за процедурата

Богдан Яворов Кирилов е преминал обучение в докторската програма „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“ в професионално направление 7.1. Медицина, област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт. Докторантът е зачислен в задочна форма на обучение със Заповед № Р-109-333/06.10.2017 г. На Ректора на Медицински университет – Варна в катедрата по Социална медицина и организация на здравеопазването. Научни ръководители са проф. д-р Клара Георгиева Докова и доц. маг.фарм. Евгени Евгениев Григоров. Темата е **„Проследяване безопасността на ваксини срещу COVID-19 – анализ на съобщенията за нежелани лекарствени реакции в България“**. Докторантът е положил успешно изпитите за докторантски минимум, съгласно заповед № Р-109-254/18.05.2018 г., изпълнил е всички дейности, предвидени в индивидуалния учебен план, събрал е необходимите кредити и е получил положителни атестационни оценки за всички академични години на обучението.

По доклад с вх. № 102-3072/ 15.12.2022 г. от ръководител катедра „Социална медицина и организация на здравеопазването“, Протокол № 20/18.11.2022г. на Катедрен съвет на същата катедра и решение на Факултетния съвет на факултет „Обществено здравеопазване“ към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна (Протокол № 198/ 16.12.2022 г.), Богдан Кирилов е отчислен с право на защита със Заповед № Р-109-501/23.12.2022г. на Ректора на Медицински университет - Варна и е разкрита процедура по защита пред Научно жури, определено със същата заповед.

Кандидатът е представил всички необходими документи по процедурата, съответстващи на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет – Варна.

Кратки данни за кариерното развитие и квалификации на докторанта

Богдан Кирилов е завършил Медицински университет – София, Фармацевтичен факултет, специалност „Фармация“ през 2009 година и Здравен мениджмънт, ОКС „магистър“ в Медицински Университет – София, Факултет по обществено здраве през 2011 година. Специализант е по специалност „Организация и икономика на дистрибуторската и аптечна практика“ в Медицински университет – Варна от 2017 година.

Богдан Кирилов започва професионалното си развитие през 2009 година в Лаборатория по биохимия, Барселона, Испания. От Октомври 2009 година професионалният му път продължава в Бьорингер Ингелхайм, София първоначално като медицински представител (2009 – 2011), регионален мениджър продажби (2011 – 2013), отговорен магистър-фармацевт (2012 – 2017), маркетинг мениджър (2013 – 2017) и национален мениджър продажби (2017 – 2017). В периода 2017 – 2018 година е заместник дректор на Изпълнителната агенция по лекарствата (Координация и контрол на дейностите на Агенцията), а от 2018 година до сега е Изпълнителен директор на същата агенция.

Кандидатът е член на Български фармацевтичен съюз, където в периода 2016 -2017 година е бил член на Централната комисия по етика и на Балкански медицински съюз. От 2018 година е член на Управителния борд на Европейската агенция по лекарства, а от 2020 година е член и на Експертния съвет за ваксини срещу COVID-19 към Европейската комисия.

Владее английски (C1,2), испански (C1 – B2) и португалски (B1 – A2) .

Обща характеристика на дисертационния труд

Дисертационният труд на тема „Проследяване безопасността на ваксини срещу COVID-19 – анализ на съобщенията за нежелани лекарствени реакции в България“ е в общ обем от 148 страници (без библиографията) и е структуриран според приетите стандартни изисквания в направлението, както следва: Въведение – 2 стр.; Литературен обзор – 50 стр.; Методика на проучването – 11 стр.; Резултати – 64 стр.; Обсъждане – 11 стр.; Заключение, изводи, приноси – 6 стр. Дисертацията включва общо 15 таблици и 24 фигури. Библиографията е коректно представена и включва 172 източника (около 75% от последните три години), от които 8 на кирилица.

Актуалност на дисертационния труд

Първите съобщения за появата на коронавирусната болест, причинена от вируса SARS-CoV-2 са от края на 2019 година, а на 11 Март 2020 година СЗО обяви ситуация на пандемия. От тогава световната научна общност мобилизира целия си потенциал за проучването и разработването на ваксини срещу SARS-CoV-2. Към края на Декември 2020 и началото на 2021 година са въведени в употреба (под условия) ваксините на няколко компании: Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca и Janssen (Johnson & Johnson). Разработват се и други ваксини. Тези ваксини помагат изключително много за ограничаване на разпространението и намаляване тежестта на протичане на COVID-19 по света. Над 13,242 милиона ваксини са поставени в световен мащаб.

Независимо от доказаното положително съотношение ползи/рискове от тези ваксини, те се свързват с някои нежелани събития. Между най-сериозните се посочват миокардит, синдром на Гилен-Баре (GBS) и синдром тромбоза с тромбоцитопения. Това предполага проучвания за регистриране и анализиране на наличната информация за докладваните случаи на нежелани лекарствени реакции (НЛР) при различните видове ваксини срещу COVID-19. Предвид, сериозността на проблема и факта, че у нас подобни проучвания не

са провеждани и с оглед извършването на анализ за необходимостта от оптимизиране на системата за проследяване на НЛР в страната и хармонизирането ѝ с Европейските системи, представения дисертационен труд е изключително актуален, значим и навременен.

Оценка на структурните части на дисертационния труд

Дисертационният труд е структуриран традиционно: литературен обзор; методика на проучването; резултати; дискусия; заключение, изводи, приноси и библиография.

Литературен обзор. Литературният обзор е базиран на научна литература, официални източници и нормативни документи. Много добре е структуриран в седем основни пункта: кратко описание на *патогенезата* на SARS-CoV-2, *клинично представяне* на COVID-19 и *диагностика* на COVID-19 вкл. диагностичното тестване чрез полимеразна верижна реакция и серология. Внимание е обърнато на *лечението*, *насочено към вируса и отговора на гостоприемника*, като са разгледани различни терапевтични варианти. Най-значителната част на литературния обзор разглежда *вакцинопрофилактиката*. Направен е исторически преглед на вакцинопрофилактиката в България, значимостта ѝ за гарантиране на пълноценен живот на населението. Подробно са разгледани законовите разпоредби за прилагането на ваксините срещу COVID-19 и са представени най-разпространените видове ваксини – иРНК, аденовирусни, антигенни, инактивирани, както и механизма им на действие. Разгледани са подробно и най-честите ваксинални реакции при най-разпространените COVID-19 ваксини. Представени са и видовете проучвания за безопасност на ваксините – активни и пасивни. Специално внимание е обърнато на безопасността на ваксините срещу COVID-19, вкл. *системите за проследяване на лекарствена безопасност* и в частност *системите за съобщаване на нежелани събития* при ваксини. Разгледани са някои добри подобни системи от САЩ (VAERS, V-safe, CISA, VSD) глобалната база данни със съобщения за нежелани лекарствени реакции (VigiBase). Представени са и основни статистически методи, прилагани при анализа на данни от тези системи, както и оценката им. Последната част на Литературния обзор представя *основанието за прилагане на ваксини срещу COVID-19 в България* – законова уредба и процедури.

Изводите от Литературния обзор логично водят към потвърждаване актуалността и насочват към целта на представения труд. Целият обзор е представен в академичен стил, цитирани са съответните източници и е очертана необходимостта от оценка на резултата от дейността и ефективността на системата за проследяване на лекарствената безопасност (фармакологична бдителност), която включва и спонтанно докладване на нежелани лекарствени реакции, наблюдавани от пациентите, и мониторинг на НЛР, свързани с ваксините срещу COVID – 19.

Цел и Задачи. Целта на проучването е ясно дефинирана. Формулирани са шест задачи, които способстват за изпълнението на поставената цел. Формулирани са и шест работни хипотези, като две от тях са успешно потвърдени в хода на дисертационния труд, а останалите не съответстват на получените резултати..

Материал и Методи. Като цяло разделът е добре структуриран. Въведена е специфичната терминология съгласно ЗЛПХМ. Посочени са *източниците на данни за проучването* – базата данни на системата за съобщения на НЛР, която е част от системата за проследяване на безопасността на лекарствените продукти, както и начините на събиране и регистриране на съобщенията. *Документалният метод* е добре обоснован – описани са всички закони, подзаконовни нормативни документи, както и Европейски нормативни документи, свързани с лекарствената регулация и фармацевтичния надзор в България и ЕС. Анализът на европейските системи за съобщаване на НЛР се базира на

научни публикации в реферирани научни списания, търсени в големи библиографски бази данни, както и на уебстраниците на националните центрове за фармакологична бдителност на страни от ЕС, в частност на Дания, Белгия, Великобритания и Нидерландия. Богат набор от сериозни статистически методи са използвани за статистическия анализ на съобщаваните НЛР у нас. Отделните методи са описани по начин, който би позволил евентуална преповторяемост на проучването.

Резултати и обсъждане. Този раздел докторантът започва с представяне на законодателната рамка на лекарствената безопасност в България и хармонизирането ѝ с тази на Европейския съюз. Направен е исторически преглед и анализ на националните системи за събиране на съобщения за НЛР, вкл. българската, като част от Европейската система за проследяване на лекарствена безопасност, използваща Европейската база данни за нежелани лекарствени реакции EudraVigilance. Представени са задълженията на медицинските специалисти при подозрение за сериозна нежелана лекарствена реакция, както и начините за съобщаване на подозирани НЛР у нас и е направен анализ на начините за съобщаване на подозирана НЛР в страните от Европейската икономическа общност. Към собствените проучвания се включва и анализа на съобщенията за НЛР, постъпили в ИАЛ - към 31.03.2022г. Това са 4068 съобщения, свързани с ваксините срещу COVID-19. Специално внимание е отделено на динамиката на съобщенията за НЛР в базата на ИАЛ. Анализирани са съобщения за НЛР за четирите вида ваксини (Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria и Jcovden), прилагани у нас, по пол и възраст на съобщаващите, както и по сериозност. За да се установи влиянието на факторите пол и сериозност върху пола на индивидите с НЛР по предсказуем начин е разработен линеизиран модел с възраст като променлива на отговора, разпределена според Гама разпределение и предсказващи фактори пол, сериозност и ваксина. Направен е анализ и на броя нежелани реакции в едно съобщение. Сравнителният анализ на ваксините по видове нежелани лекарствени реакции представя интересни резултати – реакции на мястото на инжектиране 1416 (27.15%), болка в органи и части на тялото, различни от мястото на инжектиране 2366 (45.36%), сериозни НЛР 514 (14.5%). Най-висока е честотата на сериозни НЛР при Vaxzevria - 0.5 на 1000 приложени дози при жените и 0.3 на 1000 при мъжете. При останалите три ваксини тази честота е под 0.1 на 1000. Анализирани са нежелани събития от специален интерес (AESI) – събития, което би могло да е причинно свързано с приложената ваксина. Най-многобройни нежелани събития от специален интерес са диспнея (144) и припадък (105); техният общ брой е по-голям от броя на всички останали AESI (203). Най-голям брой случаи на диспнея (72) и припадък (49) се наблюдават след прилагане на Vaxzevria. Третата AESI по честота е тромбозата. Тя преобладаващо се причинява от Vaxzevria (32 от общо 34 случая, като останалите 2 случая са при Spikevax). Реактогенността на Vaxzevria е 12.7 пъти по-голяма от тази на Comirnaty според броя на съобщенията и 13.4 пъти по-голяма според броя на НЛР. В последния раздел от глава Резултати са представени избрани системи за съобщаване на НЛР в Европа (Нидерландия, Дания, Белгия и Великобритания). Направен е сравнителен анализ на функционалността на системите за съобщаване на НЛР в България и в посочените държави, като е обоснован и изборът на тези държави за сравнение. Извършеният анализ на системите за проследяване на лекарствената безопасност показва, че въпреки различните подходи в организацията им, се установява висока степен на сходство между държавите.

Резултатите са представени много прецизно и систематизирано, под формата на описание, в табличен вид и чрез адекватни графики, което дава възможност за лесно възприемане на представената информация. Обсъждането на резултатите е адекватно подкрепено с достатъчно цитирани източници. Както при представяне на резултатите,

така и при обсъждането им, проличава отличната подготовка и професионализма на кандидата в областта на дисертационния труд.

Ограничения и силни страни на проучването. Като положително оценявам представянето на ограниченията и силните страни на проучването, като изцяло ги приемам. Ограниченията са свързани преди всичко с недостатъчната информираност на населението за възможността да докладва НЛР, некоректното представяне на съобщенията, което ги прави неизползваеми и не на последно място влиянието на неофициални публични информации за ваксините, оказващи системно едностранчиво влияние върху нагласите и вярванията на хората, свързани с една или друга ваксина. Като силни страни на изследването, освен големия размер на извадката, е факта, че това е първото (изчерпателно) проучване, проведено в България, базиращо се на работата на системата за проследяване на лекарствената безопасност, обхващащо достатъчно дълъг период от време, позволяващ набиране на достатъчна информация за НЛР във връзка с COVID-19 ваксините.

Изводи. Заключениените изводи са добре оформени и систематизирани в 11 точки. Те са ясно формулирани и следват логично целта и задачите на работата и дават отговор на формулираните работни хипотези. Приемам изцяло формулираните изводи.

Приноси. Приносите са коректно формулирани. Приемам ги изцяло и определям тяхната значимост в научно-теоретично и приложно-практическо направление.

Оценка на автореферат

Авторефератът е подготвен в обем от 77 страници, отговаря по структура на общоприетите изисквания и отразява адекватно съдържанието на дисертационния труд.

Публикации във връзка с дисертационния труд

Във връзка с дисертационния труд са представени 4 пълнотекстови публикации в български списания, по една в списание Health Policy and Management и Наука Пулмология и две в списание Социална медицина. Публикациите представят реално постиженията на докторанта в областта на проучванията, включени в дисертационния труд. Научните списания за публикациите са удачно подбрани.

Заключение

Дисертационният труд на Богдан Кирилов е посветен на изключително важен проблем не само в България, но и в световен мащаб – проследяване на безопасността на ваксините срещу COVID-19. Представен е исторически преглед на системата за проследяване на лекарствена безопасност в България и сравнителен анализ между основни характеристики на системите за съобщаване на нежелани събития при ваксини в България и други европейски държави, като е установена висока степен на сходство между държавите. Извършен е първи анализ на динамиката на съобщаемостта на НЛР, свързани с приложението на ваксини срещу COVID-19 в страната, като резултатите принципно потвърждават, че ситуацията в страната е сравнима с останалите страни на ЕС. Трудът е много добре структуриран, с ясно дефинирани цел и задачи. Методологията е комплексна, приложена прецизно и компетентно. Резултатите и обсъждането са коректно представени. Изводите са ясно формулирани и следват логично целта и задачите на работата. Приносите имат своята значимост в научно-теоретично и приложно-практическо направление.

Представеният труд е изключително актуален и е с безспорен принос в нашата научна литература. Високото му качество демонстрира уменията на докторанта да работи с

научна литература, да обобщава факти и извежда адекватни заключения. От друга страна този дисертационен труд е сполучливо приложение и на практическия и управленски опит, който докторанта е придобил в хода на професионалното си израстване.

Дисертационният труд и представените публикации напълно покриват изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет – Варна за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“. Убедено давам своята положителна оценка и предлагам на уважаемите членове на Научното жури да подкрепят присъждането на образователна и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“ на **Богдан Яворов Кирилов**.

25 Януари, 2023 г.

Изготвил становището:



Проф. Искра Мирчева, д.м.