

СТАНОВИЩЕ

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

на **Богдан Яворов Кирилов**
докторант 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, специалност „Социална медицина и
организация на здравеопазването и фармацията“

Научни ръководители:
Проф. д-р Клара Докова, дм
Доц. Евгени Григоров, дм

Изготвил становището: **проф. д-р Пламен Стоянов Димитров, дм**, НЦОЗА
Избран за член на научното жури със заповед № Р-109-501/ 23.12.2022 г. на Ректора на
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

Актуалност на разработката

В началото на 2020 г. светът беше сполетян от пандемията от COVID-19, която преобърна редица представи за сигурността на здравните системи, както и безопасността и защитеността на съвременното общество. В България на 13.03.2020 г. беше обявено извънредно положение и редица съпътстващи мерки за борба с COVID-19. Създаден беше Национален оперативен щаб, който пое предизвикателството да координира и управлява кризата, предизвикана от пандемията. В резултат на пандемията България понесе съществени загуби, изразени основно в човешки жертви и икономически последици. Сериозна загриженост предизвикаха анализите на смъртността от COVID-19, които показаха, че по този показател България е на едно от челните места в Европа и дори в света. След началото на пандемията, международната общност започна незабавно проучвания и разработки на ваксини срещу SARS-CoV-2. Бяха разработени ваксини на редица компании, като в България са прилагани ваксините на Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca и Janssen (Johnson & Johnson). Тяхното прилагане позволи да се ограничи разпространението и намаляването на тежестта на протичане на COVID-19. В същото време се установи, че те се свързват с някои сериозни нежелани събития и потенциални странични ефекти, като миокардит, синдром на Гилен-Баре и синдром тромбоза с тромбоцитопения. В тази връзка анализът на наличната информация в нашата страна за докладваните случаи на нежелани лекарствени реакции (НЛР) при различните видове ваксини срещу COVID-19, несъмнено има значителен

приносен характер, не само по отношение на НЛР при ваксините, но и по отношение на оптимизиране на системата за проследяване на НЛР.

Кратка характеристика на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 159 страници и е онагледен с 24 фигури и 15 таблици. Разработен е в шест глави. Библиографията обхваща 172 литературни източника.

Цели, задачи, методичен инструментариум

За да даде отговор на научно-изследователския въпрос, маг.-фарм. Б.Кирилов извежда като основна цел анализ на 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.

За изпълнението на поставената цел са поставени за решаване шест ясно формулирани задачи, които са насочени към: преглед на законодателната рамка, касаеща проследяването на лекарствената безопасност в България (в европейски контекст); проследяване динамиката на съобщаваните НЛР за периода 2020-2022 г. за страната; установяване дали съществуват различия в честотата на съобщенията в зависимост от вида на поставяните ваксини; анализ на вида и тежестта на съобщаваните НЛР във връзка с основни характеристики на пациента; анализ на броят на съобщавани НЛР на едно съобщение и факторите, които го детерминират; сравнение на различните системи за съобщаване на НЛР в Европа и обсъждане на възможности за оптимизиране и надграждане на системата за съобщаване/проучване на НЛР в страната.

Представени са 6 коректно формулиране работни хипотези, които трябва да бъдат потвърдени или отхвърлени в хода на изпълнението на проучването.

Методичният инструментариум включва анализ на съобщенията за НЛР, базирани на специализираната база данни на Изпълнителната агенция по лекарствата за периода 01.01.2018 – 31.03.2022 г., както и на единната информационна система за поставяните в страната ваксини. Приложени са документален метод - анализ на съдържанието на нормативните документи, свързани с лекарствената регулация и фармацевтичния надзор в България и ЕС, както и разнообразни статистически методи – описателни и аналитични.

Резултати, изводи, приноси

Резултатите на дисертационният труд представят: Законодателната рамка за лекарствената безопасност в България; Националната система за събиране на съобщения за НЛР; Динамиката на съобщенията в базата на ИАЛ; Сравнение на

ваксините по видове нежелани лекарствени реакции; Представяне и сравнителен анализ на системите за съобщаване на НЛР в Европа.

Анализът на регулаторната рамка показва, че системата за проследяване на лекарствената безопасност в България функционира в съответствие с европейското законодателство, като се отбелязва, че съществуват различни подходи в организацията на национално ниво. Фокусът върху дейностите по проследяване на лекарствената безопасност е свързан както с необходимостта от гарантирането безопасността на лекарствените продукти, така и с информираността на пациентите и медицинските специалисти.

Базата за нежелани лекарствени реакции на ИАЛ съдържа 4068 съобщения, свързани с ваксини срещу COVID-19, от които като сериозни са означени нежеланите лекарствени реакции в 514 съобщения, а като несериозни – в 3554 съобщения. Съобщенията, съдържащи информация за смъртни случаи подозирано свързани с прилагане на ваксина срещу COVID-19, са общо 18, като в нито един от тях не е доказана причинно-следствена връзка с приложената ваксина.

Анализът на влиянието на факторите пол, сериозност и ваксина върху възрастта на лицето с НЛР по предсказуем начин, показва, че те самостоятелно имат значим ефект върху възрастта на съобщаващото лице, докато взаимодействието пол/ваксина няма значим ефект. Анализът на съобщенията за НЛР на 100000 дози по пол и възрастови групи показва, че при жените те са 2 пъти повече от този при мъжете, което и в съответствие с резултатите от други проучвания за безопасност. Най-висока съобщаемост на НЛР има във възрастта 25-49 г.

Установява се, че големият обществен интерес около кампанията за ваксинация срещу COVID-19 е довела до увеличаване с 2,3 пъти на броя на съобщенията за НЛР, получени след имунизация в изследвания период, в сравнение с броя на съобщенията за НЛР, получени след приема на други лекарства. Въпреки установената тенденция на увеличаване на съобщителната активност по отношение на НЛР е необходимо да продължат усилията за запознаване на обществото, особено на медицинските специалисти и пациентите, с ролята и значимостта на системата за съобщаване на НЛР.

Прави впечатление критичния анализ, който докторантът прави на силните страни и ограниченията на проучването. Несъмнено силна страна на проучването е, че то е първото (изчерпателно) проучване, проведено в България, базиращо се на работата на системата за проследяване на лекарствената безопасност, с голям размер на извадката, което дава добра методологична възможност да се оцени влиянието на различни фактори върху вероятността за поява на НЛР.

Основните ограничения на проучването включват липсата на изчерпателна информация за пациента или случая в някои съобщения за НЛР, вероятността съобщаваните НЛР да не са реални или пък да не са свързани реално с изследваните ваксини, непълно докладване на всички НЛР, които са възниквали във връзка с

приложението на SARS-CoV-2 ваксини, липса на време при здравните професионалисти и т.н.

Авторът представя 11 извода, логически завършек на дисертационния труд. Изведени са 5 приноса, с научен и научно-приложен характер, които приемам. Дисертационният труд бе спечелил много, ако той логично, на базата на изводите и приносите, би извел препоръки насочени към конкретни институции, които имат отношение към проблематиката.

Научни публикации

Във връзка с дисертационния труд са изготвени 4 публикации, в две от които докторантът е първи автор.

Автореферат

Авторефератът напълно отразява постигнатото от докторанта, синтезира съдържанието на дисертационната разработка и е изцяло съобразен с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна за придобиване на образователната и научна степен „доктор“.

Заключение

Оценявам положително представения дисертационен труд. Основание за тази оценка е актуалността на проблема, значимостта на поставената цел и задачи, използваният съвременен методичен подход. Дисертационният труд на маг. фарм. Богдан Яворов Кирилов, демонстрира компетентността на автора, неговия сериозен и задълбочен научен и научно-практически интерес в сферата на безопасността на лекарствени продукти и проследяването на нежеланите лекарствени реакции. Дисертационната разработка отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Правилника за развитието на академичния състав в Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна за придобиване на образователната и научна степен „доктор“. Изложените по-горе съображения ми дават основание убедено да предложа на членовете на уважаемото жури да оценят високо дисертационния труд и да гласуват положително за присъждане на образователната и научната степен „Доктор“ на маг. фарм. Богдан Яворов Кирилов.

20 януари 2023 г.

Член на научното жури:
проф. д-р Пламен Димитров, дм

