

## РЕЦЕНЗИЯ

От чл. кор. проф. д-р Мила Василева Власковска, дм, дмн

На дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“

**Област на висше образование:** 7. Здравеопазване и спорт

**Професионално направление:** 7.1. Медицина

**Научна специалност:** Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията

**Катедра:** Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването

**Факултет:** Факултет по обществено здравеопазване, МУ- Варна

**Автор:** Богдан Кирилов

**Форма на докторантурата:** Докторант на самостоятелна подготовка

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

**Научен ръководител:** Проф. д-р Клара Докова, д.м., доц. Евгени Григоров, д.м.

Назначена съм за Рецензент със Заповед №Р-109-501 от 23.12.2022 на Ректора на Му Варна- проф. д-р Валентин Игнатов, дм.

Бяха ми предоставени всички документи в съответствие с изискванията Медицински университет – Варна.

### **Биографични данни и кариерно развитие**

Магистър-фармацевт Богдан Кирилов е завършил фармация в Медицинския университет – София и притежава специалност обществено здраве и здравен мениджмънт. Той е член 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. От ноември 2017 г. е бил заместник-изпълнителен директор на Изпълнителната Агенция по лекарствата (ИАЛ), а от 17 август 2018 г. е изпълнителен директор на ИАЛ. 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.

## **ПРЕЦЕНКА НА ПРЕДСТАВЕНИЯ ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

### **Актуалност на проблема**

Появата на коронавирусната болест (COVID-19) в края на 2019 година, причинена от вируса SARS-CoV-2, бързото и глобалното ѝ разпространение доведе до обявяване на ситуация на пандемия от Световната здравна организация на 11 март 2020 година. Световната научна общност мобилизира усилия за проучването и разработването на ваксини срещу SARS-CoV-2. След разрешаването им за употреба им в САЩ, Европейския съюз и други страни, ваксините срещу COVID-19 помагат изключително много за ограничаване на разпространението и намаляване тежестта на протичане на COVID-19 по света.

Въпреки че ваксините срещу COVID-19 са с доказано позитивно съотношение на ползите спрямо рисковете, те се свързват с някои сериозни нежелани събития. Три такива събития: миокардит, синдром на Гилен-Баре (GBS) и синдром тромбоза с тромбоцитопения - са подчертавани от регулаторните агенции като по-важни потенциални странични ефекти на една или повече от разрешени срещу COVID-19 ваксини. Това от своя страна насочва усилията към регистриране и анализиране на наличната информация за докладваните случаи на нежелани лекарствени реакции (НЛР) при различните видове ваксини срещу COVID-19.

Задълбочено проучване на съобщенията за нежелани лекарствени реакции след поставяне на ваксини срещу COVID-19 в РБългария би дало възможност да се извърши анализ за необходимостта от оптимизиране на системата за проследяване на НЛР в страната.

### **Структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд е представен на 159 страници и е онагледен с 15 таблици и 24 фигури.

Библиографската справка включва 172 цитирани литературни източници.

Трудът е структуриран както следва:

Въведение – 2 стр. Литературен обзор - 49 стр.; Методика на проучването - 11 стр.,  
Резултати – 58 стр., Обсъждане – 11 стр., Заключение, изводи и приноси – 6 стр.  
Използвана литература – 11 стр.

*Литературният обзор* е изложен интелигентно с добро познаване на проблема. От обстояния литературен преглед, начина на изложение, компетентния и критичен анализ на данните проличава компетентното отношение в изследваната област. Впечатлява много бързото имплементиране на проблемите с нежеланите ефекти при прилагането на новия тип ваксини. Много добре са отделени и разгледани основните аспекти на дисертационния труд, което улеснява читателя да премине към произтичащата цел и задачи.

Компетентно са разгледани характеристиките на прилаганите в България ваксини срещу COVID-19, както и особеностите на системите за проследяване на лекарствената безопасност.

*Целта* на дисертационния труд максимално точно отразява намеренията на автора да направи сравнение на системи за проследяване на лекарствена безопасност, както и анализ на динамиката и спецификата на подаваните съобщения за нежелани лекарствени реакции след поставяне на ваксини срещу COVID-19 .

За изпълнение на формулираната цел са прецизирани шест основни задачи. Считаю, че поставената цел и задачи дават възможност за комплексно извършване на заплануваните проучвания.

*Материали и методи:* За изпълнение на задачите на проучването, свързани с анализа на съобщенията за НЛР е използвана специализираната база данни на ИАЛ и съдържащата се информация за всички съобщени нежелани лекарствени реакции (НЛР) за периода 01.01.2018 – 31.03.2022 г., както и на единната информационна система за поставяните в страната ваксини. Използван е широк набор от съвременни статистически методи.

*Резултати и обсъждане:* Получените резултати са описани стегнато, ясно и са представени в 15 таблици и 24 фигури. Анализът на нормативната рамка за проследяването на лекарствената безопасност потвърждава, че чрез присъединяването на България към Европейския съюз през 2007 г. лекарствената ни регулация е хармонизирана с тази на Общността. В базата на ИАЛ се наблюдава силно повишаване на общия брой на съобщаваните НЛР за сметка на тези, свързани с ваксините срещу COVID-19, които са значително повече от всички други НЛР, достигащи в пиковите периоди близо 70% от общия брой съобщения.

Средната съобщаемост за България в базата на ИАЛ - 0.90 съобщения на 1000 дози поставена ваксина, е близка до тази на Италия. По-висока активност в съобщаването на НЛР за изследвания период показват пациентите (90% от всички съобщения са подадени от пациенти), което е значително по-високо спрямо предходни периоди. Нарастването на броя на съобщенията за НЛР не е плавно, а се очертават 3 по-големи скока: през месеците февруари, юли и ноември на 2021 г.

Честотата на съобщения на 1000 приложени дози варира във времето, като тя е най-висока в първите месеци след началото на ваксинационната кампания, когато броят на приложените дози е значително по-малък поради ограниченията в доставките.

Съобщаемостта варира силно при отделните ваксини, като при всички е от 1.5 до 2.2 пъти по-висока при жените. Основната част от НЛР са във възрастовия интервал от 25 до 45 години с вторичен пик около 63 години.

Данните от базата на ИАЛ показват, че делът на системните реакции е по-висок от този на локалните. В процентно съотношение спрямо всички НЛР за отделната ваксина, аденовирусните ваксини причиняват значително по-малко локални реакции и значително повече системни реакции, отколкото иРНК ваксините.

Най-голям дял от локалните НЛР заемат реакциите на мястото на инжектиране и болка в органи и части на тялото, различни от мястото на инжектиране. Температурата (висока, ниска или непостоянна), главоболието и неразположението са най-честите системни реакции.

Извършеният анализ на системите за проследяване на лекарствена безопасност показва, че въпреки общите принципи на работа на отделните държави членки в ЕС, съществуват различни подходи в организацията им.

### ***Изводи и научни приноси***

Изводите, до които достига докторанта, са убедителни и са логична консеквенция от компетентния анализ на получените резултати. Отлично са формулирани и основните приноси на представения дисертационен труд както следва: 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.

### **Публикации свързани с дисертационния труд**

По дисертационния труд има представени 4 отпечатани публикации.

Типографското оформление на дисертационния труд и автореферата е отлично. Представеният автореферат отразява напълно съдържанието на дисертационния труд.

### **Критични бележки**

Всички препоръки от предварителната защита са взети под внимание и отразени в дисертационния труд. Откриват се единични печатни грешки.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Комплексната ми оценка за представения дисертационен труд на тема „Проследяване безопасността на ваксини срещу COVID-19 – анализ на съобщения за нежелани лекарствени реакции в България“ е много **ПОЛОЖИТЕЛНА**.

Трудът е оформен с подчертана компетентност в областта на лекарствената регулация и в частност на проследяването на лекарствената безопасност.

В качеството ми на рецензент и въз основа на личните ми впечатления в резултат на съвместната ми работа с маг. фарм. Богдан Кирилов, отчитам неговите високи професионални качества и познания, както и всички действия предприети в подкрепа на имплементирането на Европейски директиви и инициативи в областта на лекарствената регулация в РБългария. Под ръководство на маг. фарм. Богдан Кирилов и в резултат на изключително сериозната му активност бяха изпълнени 3 мултинационални проекта към ЕМА и над 10 оценки към подкомитета за даване на научни съвети към CHMP, ЕМА.

С удоволствие отбелязвам, че маг. фарм. Богдан Кирилов има широка обща и професионална култура, както и управленски умения за вземане на решения в регулаторната дейност на ИАЛ, демонстрирайки открит интерес и готовност за прилагане на новостите в областта на лекарствената регулация на европейско ниво.

Представеният дисертационен труд и приложените публикации отговарят на изискванията на МУ Варна в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1.Медицина“, докторска програма „Социална медицина и организация на здравеопазването за образователната и научна степен „Доктор“.

Въз основа на подробно изложените положителни страни на дисертационния труд, убедено препоръчвам на членовете на почитаемото научно жури да гласуват **положително** за присъждане на образователната и научна степен “доктор“ по докторска програма „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията “ на магистър фармацевт Богдан Кирилов.

17. 01.2023 г.  
София

  
Чл. кор. проф. д-р Мила Власковска, дм, дмн