До Председателя на научно жури,
определено със Заповед № РД 38-182/31.03.2025
на Ректора на Софийски университет
„Св. Климент Охридски“ - София
Проф. Д-р Георги Вълчев

Р Е Ц Е Н З И Я

от Чл. кор. проф. Д-р Цветалина Иванова Танкова, дмн,
научна специалност - ендокринология
Ръководител на Катедра по ендокринология, Медицински факултет,
Медицински университет- София,

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “доктор”
в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,
Професионално направление: 7.3. Фармация,
Докторска програма: „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията”

на магистър фармацевт Лора Наскова Петрова, редовен докторант към Катедра **“**Физикохимия" на Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Орхидски“
на тема: “Ретроспективен анализ на клинични изпитвания на лекарствени продукти за лечение на захарен диабет“

с научен ръководител
Доц. Калина Андреевска, дф

1. Общо представяне на процедурата

С решение на Факултетен съвет на Факултет по химия и фармация при Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Протокол № 14/25.03.2025 г., и Заповед РД 38-182/31.03.2025 на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ Проф. Д-р Георги Вълчев, съм определена за член на научно жури по процедура за защита на дисертационен труд на тема “Ретроспективен анализ на клинични изпитвания на лекарствени продукти за лечение на захарен диабет“ за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.3. Фармация, Докторска програма „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията”.

Автор на дисертационния труд е магистър фармацевт Лора Наскова Петрова, редовен докторант към Катедра „Физикохимия" на Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“, с научен ръководител Доц. Калина Андреевска, дф.

Лора Наскова Петрова е представила комплект материали на хартиен носител и в електронен вариант, които са в съответствие с изискванията за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ на Закон за развитието на академичния състав в Република България и Правилник за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Република България.

Дисертационният труд на тема: “Ретроспективен анализ на клинични изпитвания на лекарствени продукти за лечение на захарен диабет“ е преминал предварителна защита на Катедрен съвет на Катедра „Физикохимия", Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“, на който е преценено, че отговаря на изискванията на СУ „Св. Климент Охридски“, и е насочен за публична защита.

Рецензията е съставена в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Глава II, Раздел II от ППЗРАСРБ.

2. Представяне на докторанта

Лора Наскова Петрова е родена на 19.08.1996 г. Магистър по фармация от Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“, 2020 г. От 2021 г. работи в аптека Софармаси 23 ООД като магистър фармацевт. Специализант по „Фармакология и фармация“ във Фармацевтичен факултет, МУ-София.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Захарният диабет е социално значимо заболяване, признато за един от най-значимите здравни проблеми в световен мащаб. По данни на Международната Диабетна Федерация (IDF) през 2025 г. заболяването засяга 589 милиона души на възраст между 20 и 79 години (1 от 9 възрастни), като се очаква до 2050 г. броят им да нарасне до 853 милиона (1 от 8 възрастни). Над 90 % от пациентите страдат от захарен диабет тип 2, като техният брой нараства драматично в световен мащаб. Заболяването е налице както във високоразвитите, така и в развиващите се страни, като около 80% от хората със захарен диабет живеят в страни с ниски и средни доходи.

Основен проблем при хората със захарен диабет са развиващите се късни усложнения на болестта, които могат да доведат до сериозни последици – слепота,

хронична бъбречна недостатъчност и необходимост от хемодиализа, ампутации на крайници, съдови усложнения – ИБС, миокарден инфаркт, мозъчно-съдова болест, инсулт. От друга страна, захарен диабет тип 2 е част от т.нар. метаболитен синдром, характеризиращ се със съчетание на рискови фактори за сърдечно-съдова смъртност (артериална хипертония, дислипидемия, абдоминално затлъстяване и други). Усложненията на захарен диабет водят до тежки последствия както за пациента и семейството му, така и за цялото общество.

Добрият контрол на кръвната захар при захарен диабет тип 2 е необходим с оглед превенция на развитието на усложнения. През последното десетилетие се промени подходът към захарен диабет. В клиничната практика навлязоха нови класове медикаменти, които освен глюкозо-понижаващ ефект имат и кардио- и бъбречно-протективен ефект, влияят благоприятно върху телесното тегло и другите сърдечно-съдови рискови фактори. Доказателства за тези ефекти на GLP-1 рецепторните агонисти и SGLT2 инхибиторите са получени в резултат на дългосрочни проучвания за оценка на сърдечно-съдовата им безопасност при пациенти с висок риск. Медикаментите заеха заслужено водеща позиция в международните препоръки за контрол на захарен диабет тип 2.

Необходимостта от представяне на систематизирана информация относно новите класове глюкозо-понижаващи медикаменти, данните за тяхната ефикасност и безопасност, резултатите от проведените клинични изпитвания с тях, достъпността и наличността им в България определят актуалността на представения дисертационен труд на Лора Петрова, която си поставя за цел да се извърши оценка на приложните и регулаторни аспекти при планиране и провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти за лечение на захарен диабет в международен аспект, да с направи оценка на ефикасността и безопасността на GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори, както и измерване на лекарствена използваемост на всички класове глюкозопонижаващи продукти и определяне на наличността и достъпността им в България за периода 2019 - 2023 г. За реализиране на основната цел на настоящия дисертационен труд са формулирани точно и ясно 6 основни задачи: да се направи сравнителен анализ на съвременните терапевтични подходи за лечение на захарен диабет тип 2 на Американската диабетна асоциация (ADA) и Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD); да се направи анализ на съвременните ръководства на EMA и FDA за клинично изследване на нови глюкозопонижаващи лекарствени продукти за лечение и профилактика на захарен диабет тип 2; да се проведе ретроспективен анализ на клинични изпитвания на

лекарствени продукти за лечение на захарен диабет чрез анализ на бази данни: ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform), European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT), Clinical trials Information System (CTIS), ClinicalTrials.gov.; да се проведе анализ на разрешените за употреба GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори през периода 2005-2023 година; да се направи сравнителен, документален и PICOS анализ на данните за безопасност и ефикасност на GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT-2 инхибитори при пациенти със захарен диабет тип 2; и да се анализира лекарствената терапия на пациенти с диабет тип 2 чрез измерване на лекарствената използваемост на макроравнище и определяне на наличност и достъпност.

4. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 337 страници, като е добре оформен в следните основни раздели: Заглавна страница (1 страница), Съдържание (1 страница), Използвани съкращения (5 страници), Въведение (2 страници), Литературен обзор (80 страници), Цел и задачи (1 страница), Материали и методи (2 страници), Резултати с 55 таблици и 90 фигури (188 страници), Обсъждане на резултатите (3 страници), Изводи и препоръки (3 страници), Приложение с 18 таблици и 12 фигури (22 страници), Библиография (29 страници).

5. Познаване на проблема

Литературният обзор е много добре структуриран и представя актуална информация за определение, епидемиология, разпространение, класификация, етиология, рискови фактори, патагенеза, диагноза, скрининг, терапевтични цели, микросъдови и макросъдови усложнения при захарен диабет. Специално внимание е отделено на терапевтичните възможности при захарен дабет, като подробно са анализирани класовете глюкозо-понижаващи медикаменти – механизъм на действие, налични данни за ефикасност и безопасност. Анализирани са изискванията при провеждане на клинични изпитвания с медикаменти за лечение на захарен диабет. Представен е систематичен преглед на ефикасността и безопасността на двете нови групи глюкозо-понижаващи медикаменти – GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори, като е включена конкретна информация за всеки представител на тези групи.

Цитирани са 300 литературни източника, като 35% от тях са от последните 5 години; те са от чуждестранни списания, като са посочени и автори от страната с публикации в национални и международни издания.

Докторантката познава много добре състоянието на проблема и е представила задълбочена творческа оценка на анализирания литературен материал.

6. Методика на изследването

Методите на изследване са представени поотделно за всяка поставена задача в дисертационния труд.

Направен е сравнителен документален анализ на съвременните терапевтични подходи за лечение на захарен диабет тип 2 на ADA и EASD, публикувани през 2022 г., както и на националното фармако-терапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната в частта, касаеща терапията на захарен диабет.

Проведен е задълбочен анализ на съвременните ръководства на EMA и FDA за клинично изследване на нови глюкозопонижаващи лекарствени продукти за лечение и профилактика на захарен диабет тип 2. Проведен е сравнителен анализ на нормативните документи, а именно ръководство на EMA (Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus) и на FDA (Diabetes Mellitus: Efficacy Endpoints for Clinical Trials Investigating Antidiabetic Drugs and Biological Products - Guidance for Industry).

Проведен е анализ на бази данни за клинични изпитвания ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform), EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database), CTIS (Clinical Trials Information System) и ClinicalTrials.gov, касаещи проведените клинични изпитвания с лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип 2.

Направен е документален анализ на разрешенията за употреба на GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори, както и на комбинирани лекарствени продукти, съдържащи фиксирани дозови комбинации, издадени през периода 2005-2023 г. Проведен е анализ на съдържанието, и като източник на информация е използван Европейския публичен оценъчен доклад (EPAR) за всеки един от лекарствените продукти от клас GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори. Освен това е направен и документален анализ на регистрите на Национален съвет по цени и реимбурсиране относно периодите на включване в Позитивния лекарствен списък на анализираните класове лекарствени продукти.

Направен е сравнителен анализ на данните за безопасност и ефикасност на GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT-2 инхибитори при пациенти със захарен диабет тип 2. Проведен е документален и PICOS (Patient, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design) анализ на проведените клинични изпитвания с тези два класа глюкозопонижаващи лекарствени продукти.

Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

В настоящия дисертационен труд са формулирани 16 основни извода, които са добре аргументирани и точно отразяват изпълнението на поставената цел и задачи.

В резултат на проведения сравнителен анализ е установено, че препоръките за избор на подходящ терапевтичен подход за лечение на захарен диабет тип 2 в националното фармако-терапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната, са напълно съгласувани с препоръките за лечение на заболяването на ADA и EASD, публикувани през 2022 г. В тези насоки е посочено, че изборът на фармакологична терапия при възрастни със захарен диабет тип 2 трябва да се ръководи от индивидуализиран подход, в центъра на който е пациентът, като се вземат предвид не само целите на гликемичен контрол, но и контролът на съпътстващите сърдечно-съдови и бъбречни заболявания, рискът от развитие на хипогликемия, както и ефективността на лечението.

Посочено е, че в България са налични основните 8 класа глюкозо-понижаващи медикаменти, което е в съответствие с препоръките на ADA и EASD.

Заслужават сериозно внимание проведените сериозни PICOS анализи, които доказват високата ефикасност на GLP-1 рецепторните агонисти и SGLT2 инхибиторите по отношение снижение на HbA1c и телесното тегло, както и свързаните с тях кардио-ренални ползи. Тези данни са в подкрепа на тезата, че тези два нови класа медикаменти трябва да се превърнат във водещ терапевтичен избор за пациенти със захарен диабет тип 2 и съпътстващи заболявания.

Проведен е сравнителен анализ на двата класа медикаменти и е установено, че GLP-1 рецепторните агонисти превъзхождат SGLT2 инхибиторите по отношение на понижаване на нивото на HbA1c и телесното тегло.

В резултат на проведените PICOS анализи по отношение безопасността на двата класа медикаменти е установено, че за GLP-1 рецепторните агонисти са характерни стомашно-чревни странични ефекти, докато SGLT2 инхибиторите са свързани със странични ефекти от страна на бъбреците и пикочните пътища.

Интерес представлява изводът, че първи избор за терапия са монопрепаратите, като в над 50% от случаите това е метформин. Най-предписваните лекарствени продукти през анализирания 5-годишен период от

време, са бигванидите, с представител Metformin, сулфонилурейните препарати Gliclazide и Glimepiride, и алфа-глюкозидазният инхибитор Acarbose.

При преглед на регистрите на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти е установено, че по-голяма част от разрешените за употреба лекарствени продукти от класове GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори са включени в Позитивния лекарствен списък и в системата за реимбурсиране, което гарантира наличност и достъпност за пациентите у нас.

Проведен е анализ на използваемостта на различните медикаменти при пациентите със захарен диабет тип 2 в страната. Най-предписваните комбинирани лекарствени продукти, реимбурсирани от НЗОК, са фиксираните дозови комбинации на SGLT2 инхибитор с Metformin (Empagliflozin/Metformin и Dapagliflozin/Metformin) и на DPP-4 инхибитор с Metformin (Vildagliptin/Metformin и Linagliptin/Metformin). Наблюдава се увеличаване на употребата на комбинацията Insulin degludec/Liraglutide, която според насоките на фармако-терапевтичните ръководства е предпочитан избор преди въвеждането на инсулинова терапия.

В проведения сравнителен анализ на ръководствата на EMA и FDA за клинично изследване на нови глюкозопонижаващи лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип 2 са установени напълно хармонизирани изисквания, постигнати под егидата на ICH.

В настоящия дисертационен труд е проведен анализ на първия двоен GLP-1/GIP рецепторен агонист - Tirzepatide 15 mg, и е установено, че той проявява най-висока ефикасност както по отношение снижение на HbA1c, така и по отношение редукция на телесното тегло.

При анализиране на базата данни за клинични изпитвания EUDRACT е установено, че в процес на клинично изпитване е тройна терапия с инсулин, Semaglutide и Dapagliflozin при пациенти със захарен диабет тип 1, както и въвеждане в терапията на назална форма на GLP-1 рецепторен агонист.

Анализът на данните показва, че включените в Позитивния лекарствен списък препарати са от всички класове за лечение на захарен диабет тип 2 у нас, включително новите класове GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори. Най-високите разходи на НЗОК за периода 2019-2023 година са за GLP-1 рецепторните агонисти Semaglutide, Dulaglutide, Liraglutide, както и за Gliclazide като представител на сулфонилурейните продукти.

Много точно е посочено, че включването на GLP-1 рецепторните агонисти и SGLT2 инхибиторите в терапията на захарен диабет тип 2, въпреки по-високата им

цена, осигурява допълнителни ползи за високорискови пациенти с атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване, сърдечна недостатъчност или хронично бъбречно заболяване.

След проведения анализ на лекарствената използваемост на лекарствените продукти за захарен диабет тип 2 по данни от регистрите на НЗОК и маркетингов анализ на пазара е установено наличие на нерационална лекарствена употреба на Semaglutide за подкожно приложение. Препоръчано е въвеждане на критерии за рационална лекарствена употреба в клиничната практика.

В настоящият дисертационен труд са направени препоръки относно лечението на пациентите със захарен диабет тип 2. Препоръчано е провеждане на скрининг за ранно диагностиране на микро- и макросъдовите усложнения на заболяването. Посочена е необходимостта от засилване на контрола от страна на компетентните здравни органи за предотвратяване на неправомерната лекарствена употреба на Semaglutide, прилаган подкожно извън терапевтичните показания, одобрени в кратката характеристика на продукта. Отбелязано е, че назначаването на SGLT2 инхибитори с показания сърдечна недостатъчност и хронично бъбречно заболяване не се реимбурсира 100% и е препоръчано по-високо ниво на реимбурсиране. Трябва да се има предвид, обаче, че по-ниското ниво на реимбурсация е свързано с по-улеснения достъп на пациентите до терапията, без издаване на протоколи и необходимост от одобрение от комисия на ниво РЗОК.

В дисертационния труд са изтъкнати 5 приноса, определени като научно-теоретични, методични и научно-приложни.

Научно-теоретичните приноси се отнасят до проведения за първи път сравнителен анализ на данни от реалната клинична практика относно съответствие между българските и международни стандарти за лечение на захарен диабет тип 2 през последните 10 години, в които е подчертано индивидуализирането на фармакологичната терапия, като се вземат предвид не само гликемичните цели, но и контрола на съпътстващите сърдечно-съдови и бъбречни заболявания, рискът от хипогликемия и ефективността на лечението, като всички терапевтични решения трябва да се вземат съвместно с пациента и да са съобразени с неговите предпочитания, нужди и ценности.

За първи път в България е проведен документален анализ на съвременните ръководства на EMA и FDA за клинично изследване на нови глюкозопонижаващи лекарствени продукти за лечение или профилактика на захарен диабет тип 2.

За първи път в България е проведено проучване на международни бази данни ICTRP, EudraCT и ClinicalTrials.gov относно задължителните изисквания за

регистрация на клинични изпитвания и са анализирани ретроспективно по определени показатели регистрираните в тях клинични изпитвания на лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип 2 за периода 1999-2024г. и 2005-2024г.

Като методичен принос е посочена разработената комплексна методика за провеждане на систематичен преглед на публикации относно данните за ефикасност и безопасност на GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT-2 инхибитори при пациенти със захарен диабет тип 2 чрез използване на методологията PRISMA, и за оценка на безопасността и ефикасността им чрез провеждане на PICOS анализи.

С методичен принос е и разработената комплексна методика за провеждане на систематичен преглед на публикации за лекарствената употреба на глюкозопонижаващи медикаменти чрез използване на методологията PRISMA и за анализ на лекарствената използваемост на глюкозопонижаващи лекарствени продукти за захарен диабет тип 2 на макроравнище чрез използване на натурални и стойностни показатели и ATC/DDD методологията на СЗО.

Със сериозен научно-приложен приносен характер са проведените за първи път в България PICOS анализи за доказване на ефикасност на GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибиторите по отношение на намаляване на нивата на HbA1c и телесното тегло, както и тяхната сърдечно-съдова безопасност и кардио-ренални ползи при пациентите със захарен диабет тип 2. На базата на тези данни се препоръчва GLP-1 рецепторните агонисти и SGLT2 инхибиторите да се превърнат във водещ терапевтичен избор за пациентите с диабет тип 2 и със съпътстващи заболявания у нас.

С научно-приложен приносен характер е и проучването на използваемостта на глюкозо-понижаващи медикаменти за периода 2019-2023 година, което демонстрира важността от индивидуализирането на терапията на пациентите със захарен диабет тип 2 и прилагането в реалната клинична практика на утвърдените фармако-терапевтични ръководства за лечение на заболяването с цел постигане на рационална лекарствена употреба.

С потвърдителен характер е установената употреба на Semaglutide извън одобрените терапевтични показания, което е в противоречие с препоръките на международните и национални ръководства. Необходимо е въвеждането на критерии за рационалната лекарствена употреба в клиничната практика, особено за социално-значими заболявания, като задължителен елемент от националната лекарствената политика.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Във връзка с темата на дисертационния труд Лора Петрова има 9 публикации, 6 от които реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни

с научна информация, като 1 статия е в списание Pharmacia с импакт фактор 1.1. Лора Петрова е първи автор във всички публикации.

9. Лично участие на докторантката

От предоставената документация е видно личното участие на докторантката Лора Петрова в проведеното дисертационно изследване. Получените резултати и формулираните приноси са нейна лична заслуга.

10. Автореферат

Авторефератът към дисертационния труд на Лора Наскова Петрона отразява основните резултати, постигнати в дисертационния труд и отговаря на всички общоприети изисквания за изготвянето му в ППЗРАСРБ.

11. Критични забележки и препоръки

Към дисертационния труд нямам забележки.

12. Съответствие с изискванията в Правилник за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България, валидни за Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

Според изискванията в Правилник за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България, за придобиване на ОНС „доктор“ в Област 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.3. Фармация в Група Г се изискват 30 точки, като докторантката представя публикации, които носят общо 122 точки.

Така с представените данни Лора Наскова Петрова изпълнява минималните национални изисквания, както и изискванията на СУ „Св. Климент Охридски“ за придобиване на ОНС „доктор“.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, считам, че дисертационният труд на Лора Наскова Петрова е напълно завършен, съвременен, задълбочен, добре структуриран и оформен, с ясни и точно формулирани и изпълнени задачи, с определени изводи и сериозни резултати, които представляват оригинален принос в науката в една интересна област – социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията.

Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантката Лора Наскова Петрова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения в областта на фармацията и фармакологията, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

С оглед на гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на членовете на уважаемото научно жури да присъдят образователната и научна степен ‘доктор’ на магистър фармацевт Лора Наскова Петрова в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.3. Фармация, Докторска програма: „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията”

С уважение:

21.05.2025г.
София

Рецензент:
Чл. кор. проф. Д-р Цветалина Танкова, дмн