Рецензия

От проф. Златка Димитрова Димитрова,дфн, ръководител на УНАЛ по Социална фармация, катедра по Физикохимия, Факултет по химия и фармация при СУ "Св. Кл. Охридски"-София, назначена за Член на НЖ със Заповед № РД-38-182/31.03.2025 год. на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски" проф. д-р Георги Вълчев
Относно: процедура за защита на дисертационен труд на тема: "Ретроспективен анализ на клинични проучвания на лекарствени продукти за лечение на захарен диабет " за присъждане на образователната и научна степен „доктор" " на маг. фармацевт Лора Наскова Петрова, редовен докторант към катедрата по Физикохимия, ФХФ, у-т „Св. Кл. Охридски", София в област на висшето образование 7.Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, по докторска програма"Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията" с научен ръководител: доц. Калина Гочева Андреевска, дф.

Настоящата рецензия е изготвена в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и на новия Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски", Глава II. Придобиване на ОНС„Доктор" и на научната степен „Доктор на науките",Раздел III. Условия и ред за придобиване на ОНС „доктор", както и на основание определянето ми за рецензент на първото заседание на НЖ(протокол от 23. 04.2025г.)

Данни за процедурата. Със Заповед РД 20 – 194 / 25.01.2022г. маг. фарм. Лора Наскова Петрова е зачислена за редовен докторант в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.3 Фармация, по докторска програма „ Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията" в катедрата по Физикохимия, Факултет по Химия и Фармация към СУ „Св. Климент Охридски", считано от 01.02.2022 г. до 01.02.2025г. Представен е Отчет на докторантката за изпълнението на учебния и научен план за времето на редовната доктурантура, както и Заповед № РD 20-540/04.03.2025г за отчисляването й с право на защита на дисертационния й труд след обсъждането му от катедрения съвет и взетото решение за готовността му за насочване за публична защита. Папката с документите на докторантката съдържа всички изисквани документи за защита на дисертационен труд.
На първото заседание на Научното жури, което се проведе на 23.04.2025г от15 ч. бяха избрани: председател на научното жури-проф. д-р Емил Христов,дф и двама рецензенти: проф. Златка Димитрова, дфн и чл.кор.проф.,дн Цветалина Иванова Танкова, дмн/външен член на НЖ/, а останалите членове на научното жури представят становища. Срокът за представяне на рецензиите и становищата е 22.05.2025г. Въз основа на представените документи, вкл. Справката за изпълнение на минималните национални изисквания по чл.26 от ЗРАСРБ , НЖ реши да допусне кандидатката до оценяване и определи дата за защитата 12.06.2025г /четвъртък / във Факултета по Химия и Фармация,стая 501.
Биографични данни и кариерно развитие на кандидатката: маг. фарм. Лора Наскова Петрова е родена на 19.08.1996г. Завършила е специалност фармация и е придобила ОКС Магистър фармацевт в Софийския университет " Св. Климент Охридски ", Факултет по химия и фармация през периода 10.2015-10.2020г. След дипломирането си на 19.01.2021г започва работа като магистър фармацевт в аптека Софармаси 23 ЕООД, където работи и до момента. Като редовен

докторант тя води семинарни и практически упражнения по Социална фармация и фармацевтично законодателство 1 част и Фармацевтични грижи на студенти IV и V курс по специалност Фармация. Има придобита следдипломна квалификация (СДК): „Оценка на безопасност на козметичните продукти" с регистрационен № 33982 / 26.02.2024г. Зачислена е и провежда обучение за придобиване на специалност по СДО „Фармакология и фармакотерапия"от м. март 2025г. в Медицински университет – София, Фармацевтичен факултет, гр. София.

Актуалност и значимост на дисертационния труд. Предоставеният ми дисертационен труд на маг. фамацевт, редовен докторант Лора Петрова е посветен на глобален здравен проблем, който оказва сериозно влияние и има неблагоприятни последици върху всички области на обществено-икономическото развитие на засегнатите страни, вкл. и на здравеопазните им системи, които поемат почти навсякъде в развитите страни разходите за лечение на пациентите, страдащи от това социално- значимо заболяване, вкл. и за консумативите, и в този смисъл намирам темата за дисертабилна, актуална и значима. Тъй като търсенето на публикации по различните аспекти на темата в международните и националната системи за медицинска информация е осъществено чрез съвременната методология **PRISMA** мога със сигурност да твърдя, че подобни всеобхватни проучвания за оценка на терапевтичната ефективност и на разходите за лекарствената терапия на пациентите с диабит тип 2,вкл. новите класове ЛП, не са провеждани у нас през последните 5-10 години от други изследователи и това проучване по своя замисъл и конкретна реализация е пионерско за България.

Характеристика на научно-изследователската и научно-приложната дейност на кандидатката.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита от катедрения съвет на катедрата по Физикохимия към ФХФ на СУ„Св. Климент Охридски". Той съдържа 335 страници и е онагледен със 73 таблици, 102 фигури и едно приложение. Използваната литература включва 300 източници. Литературният обзор е представен на 80 страници, структуриран е в четири основни части, представен е изключително изчерпателно, всяка част завършва с кратко обобщение и анализ, които позволяват на авторката да очертае нерешените проблеми и да формулира целта и основ ните задачи на разработката. Той е написан на разбираем език, съдържа интересна и много полезна съвременна информация, демонстрира много добрата информираност и повишена компетентност на докторантката по темата, обективно предполага формулирането на целта и задачите на собствените проучвания и представлява полезно четиво за всички фармацевти, ангажирани във фармацевтичната система у нас.

Целта и 6 –те задачи са добре обосновани и е подбрана адекватна методика за реализиране на собствените проучвания. Разделът материали и методи е представен лаконично, описани са поотделно за всяка задача използваните методи като са очертани собствените модификации и възможността за тяхното използване от други автори при подобни бъдещи проучвания. Тя доказва, че е овладяла много различни съвременни методи на проучване и коректно ги е приложила при разработката на дисертационния си труд. Разделът резултати от собствените проучвания и анализи е представен на 179 страници в шест части, съответстващи на основните задачи:

1.При сравнителния анализ на съвременните терапевтични подходи за лечение на захарен диабет тип 2 на Американската диабетна асоциация (ADA) и на Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD), основните класове глюкозопонижаващи продукти, използвани за лечението на захарен диабет тип 2 са оценени според тяхната ефикасност, хипогликемия, промяна на теглото, сърдечно-съдови ефекти, ренални ефекти, начин на прилагане и нежелани реакции. Включването в терапията на GLP-1 рецепторните агонисти и SGLT2 инхибиторите осигурява допълнителни ползи за високорискови пациенти с атеросклеротично сърдечно – съдово заболяване, сърдечна недостатъчност или хронично бъбречно заболяване, позволява строго индивидуализиране на

лекарствената терапия и представлява важен напредък в лечението, насочено към намаляване на прогресията и тежестта на диабета и неговите усложнения.

2. При сравнителния 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 е установено, че под егидата на ICH изискванията за провеждане на клинични изпитвания на EMA и FDA са напълно хармонизирани. Навлизането на новите биологични терапии в медицината и биотехнологичната революция във фармацевтичния сектор обусловиха необходи мостта от унифициране на изследванията върху хора от предрегистрационните клинични изпитва ния, неинтервенционалните и интервенционалните пострегистрационни проучвания, епидемиологичните и фармакоепидемиологичните проучвания, фармакоикономическите анализи и т.н. За повечето клинични изпитвания на нови ЛП за лечение на пациенти с диабет тип 2 първичната крайна точка за ефикасност е промяната спрямо изходното ниво на HbA1c след 6 месеца рандомизирана терапия с допълнителна оценка на промяната спрямо изходното ниво на HbA1c на 12 месеца, за да се оцени дългосрочната устойчивост на глюкозопонижаващия ефект. Намаляването на риска от хипогликемия, придружено от намаляване на нивата на HbA1C е клинично значима крайна точка за ефикасност, особено при пациенти на инсулинова терапия.

3.Задача 3 анализира основните международни бази данни, съдържащи регистри на клинични изпитвания, за да се организира информацията и да се улесни достъпът на широката обществе ност и регулаторните органи до информацията от тях. Анализът е извършен по години на разкриване, предимствата и ограниченията на всяка от тях и е оценен броя на проведените клинични поучвания според различни критерии- пол и възраст на пациентите, бой на участниците, фазата на изпитването и др. за периода 2019-2024г в целия свят и по отделни региони и държави.

4.Задача 4 анализира издадените разрешения от EMA по централизираната процедура за употре ба на GLP-1 рецепторни агонисти, SGLT-2 инхибитори, както и на комбинирани лекарствени продукти, съдържащи фиксирани дозови комбинации, за периода 2005-2023 г .,включването им в Позитивния списък на РБ и нивото на реимбурсиране от НЗОК. Резултатите показват, че новите ЛП са налични и достъпни и за българските пациенти като нивото на реимбурсиране е 100 %, а само за комбинирани ЛП , съдържащи фиксирани дозови комбинации, то е 50%.

Задачи 1-4 вкл. според мен напълно отговарят и изчерпват темата на дисертационния труд както по обем, а също така и по качество на проучванията и получените резултати. Изключителната работоспособност и широките научни интереси на докторантката по дисертационната тема й позволяват в рамките на срока на докторантурата й да включи още две задачи, за да обхване проблема в неговата цялост и дълбочина. С прилагането на сравнителен, документален и PICO анализ на данните за оценка на безопасност и ефикасност на GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитури при пациенти със захарен диабет тип 2 /задача5/ и анализ на лекарствената терапия на пациенти с диабет тип 2 чрез измерване на лекарствената използваемост на макроравнище и определяне на тяхната наличност и достъпност у нас въз основа на данни от публичните регистри на Национална здравноосигурителна каса и извършен маркетингов анализ на пазара чрез IMS данни в натурални, стойностни и ДДД единици по методиката на СЗО /задача6/, тя и научният й ръководител доц. Андреевска разширяват значително обхвата на дисертационния труд за да включат всички важни аспекти на индивидуализираната лекарствената терапия на пациенти с захарен диабет тип 2 с качествени, ефективни и безопасни ЛП.

5. Обобщените резултати от проведения PICOS анализ по задача5 за GLP-1 рецепторните агонисти показват, че най – значимо е понижаването на HbA1c след прилагане на Tirzepatide (5 μg,10 μg и 15 μg), средно понижаване се наблюдава след прилагане на Semaglutide (1 μg) и най – ниско е след прилагане на Exenatide 10 μg, Lixisenatide 20 μg и Semaglutide 3 μg. Сравнени са GLP-1 рецепторните агонисти и по отношение на редукция на теглото и по отношение на честотата на

проява на хипогликемия. Това са сериозни доказателства в подкрепа на показанията за използване на GLP-1 агонисти при пациенти с наднормено тегло или със затлъстяване, които имат кардиоваскуларно заболяване, нарушение в бъбречна функция или са изложени на висок риск от хипогликемия.

Обобщените резултати от проведения PICOS анализ по задача 5 за SGLT2-Inh показват, че най - значимо е понижаването на HbA1c след прилагане на Ertugliflozin 15 µg, Ipragliflozin 50 µg и Canagliflozin 300 µg , най – ниска е промяната в нивото на HbA1c след прилагане на Dapagliflozin 2,5 µg и 5 µg, Empagliflozin 10 µg. Намаляването на телесното тегло е най-значимо след прилагане на Ertugliflozin 15 µg ,- с -2.93 kg и на Canagliflozin 300 µg . Профилите на безопасност на всички представители на тези 2 класа ЛП са подобни.

6. Извършен е анализ на данни от регистрите на НЗОК и от проведен маркетингов анализ на IMS данни за пазара на антидиабетни ЛП по задача 6 по брой здравноосигурени лица (ЗОЛ), брой опаковки, реимбурсирани по НЗОК и реимбурсна сума (в лева), разходвана от НЗОК за периода 2019-2023 година. Данните са представени по години и общо за периода на проучване. Наблюдава се увеличение на броя на пациентите с диабет тип 2, спад на предписанията за монопродукти, въпреки високият процент на пациентите, лекувани с монопродукти, което е за сметка на нарастване на реимбурсната сума за комбинираните ЛП с фиксирани дзови комбинации, съвременна тенденция в световен мащаб. Новите класове GLP-1 RA и SGLT2 Inh заемат едва около 5% относителен дял по брой опаковки до 2023 година, независимо от доказаните им сърдечно-съдови и бъбречни ползи. Проведеният сравнителен анализ на продажбите по данни на НЗОК и на Маркетинговото проучване на пазара на антидиабетни ЛП позволява откриването на онези ЛП, които се отпускат извън обхвата на НЗОК. Така напр. броят опаковки Semaglutide s.c., отпуснати извън обхвата на задължителното здравно осигуряване от 8 533 опаковки през 2021 г., нараства на 27 762 опаковки през 2022 г. и достига през 2023 г. 55 520 опаковки . Във връзка с установения от докторантката значителен ръст на броя опаковки SGLT2 инхибитори Dapagliflozin и Empagliflozin, отпуснати извън обхвата на задължителното здравно осигуряване поради по- ниския % на реимбурсиране от НЗОК както и неправомерната лекарствена употреба на Semaglutide/Ozempic/, тя е формулирала препоръки към компетентните органи за преодоляването на подобни проблеми в бъдеще.

Научният труд завършва със скромно представените 16 основни изводи. Те са съдържателни, отго варят на поставените задачи и напълно доказват изпълнението на научната цел. Те произтичат от проведените анализи и от получените резултати и са ясно и точно формулирани. Дисерта ционният труд има значими приноси с оригинален, научно- приложен, методичен и потвърдителен характер. Приемам справката за приносите на докторанта, която обсъдихме заедно с докторантката и научния й ръководител при оформянето на дисертационния труд.Почти всичките ми препоръки и бележки към труда и отделни публикации са съобразени от докторантката и нямам въпроси и препоръки към нея.

Във връзка с научната тема докторантката е представила общо 8 публикации и доклади, публикувани в научни издания, от които 1 е публикувана в научно издание, реферирано и индексирано в световноизвестни бази данни с научна информация// и 7 публикации и доклади, публикувани в реферирани и нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове. Присъдена й е награда „Грамота за 1-во място за най-добра презентация на докторант" за докторантски постер на тема „Analysis of drug utilization of non-insulin glucose-lowering medicinal products in Bulgaria" по време на Десети юбилеен фармацевтичен бизнес форум и научно-практическа конференция „Нови хоризонти в сътрудничеството между наука и бизнес", к.к. Слънчев ден, България, 7-9 ноември 2024г.

Бих искала да споделя **личните си впечатления** от работата на докторантката Лора Петрова. Познавам отблизо динамиката на разработването на този дисертационен труд, подготовката на

научните публикации и доклади на научни форуми като всички са излезли от печат в рамките на срока на редовната й докторантура, запозната съм с интересните резултати, които умножаваха нейната изследователска енергия и съм възхитена от упоритостта, скромността и неутолимата й жажда за нови творчески активности. Научният труд на докторантката не само изпълнява, но според мен дори значително надхвърля изискванията на ЗРАСРБ, на ППЗРАСРБ и на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски"за придобиване на ОНС „доктор". Справката на докторантката Лора Петрова за изпълнение на минималните национални изисквания по чл.26 от ЗРАСРБ включва 131 точки, при необходими 50т.

Заключение: Докторантката маг. фарм. Лора Наскова Петрова представя дисертационен труд, посветен на актуален и значим за нашето здравеопазване проблем. Резултатите от проведените изследвания в дисертацията и тяхната интерпретация са на много добро научно ниво, те са публикувани в специализираната литература и са докладвани на фармацевтични научни форуми. Дисертационният труд е оригинален медико-социален анализ и съдържа научни и научноприложни резултати, които представляват съществен принос във фармацевтичната наука. Той показва, че кандидатката притежава задълбочени теоретични знания по научната специалност и способности за самостоятелни научни изследвания. Дисертационният труд изпълнява всички изисквания на ЗРАСРБ, на ППЗРАСРБ и на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски"за придобиване на ОНС „доктор". Давам своята положителна оценка на дисертационния труд и напълно убедено ще подкрепя присъждането на ОНС „доктор" по фармация на маг. фармацевт Лора Наскова Петрова по докторска програма „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията "като гласувам с „Да"

20.05. 2025г

София

....

/ Проф. Златка Димитрова, дфн/