

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Кънчо Трифонов Чамов, дм член на Научно жури съгласно заповед
№ РК 38 - 116 / 08.02.2023 г. на Ректора на Софийски Университет „Св. Климент
Охридски“

Относно: процедура за присъждане на образователната и научна степен (ОНС) “доктор” след защита на дисертационния труд на магистър-фармацевт **Емануил Пламенов Йорданов**, редовен докторант в Професионално направление 7.3. „Фармация“ от докторска програма „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“ на Факултет по Химия и Фармация при Софийски Университет „Св. Климент Охридски“ на тема: **“Ретроспективно проучване на лекарствената употреба, наличността и достъпността на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България”**.

Научен ръководител: Проф. д-р Емил Христов, дф

1. Биографични данни и кариерно развитие на докторанта

Емануил Пламенов Йорданов е роден на 30 юни 1992 г. в град София. В периода 2012 - 2017 г. завършва висшето си образование във Факултета по химия и фармация (ФХФ) на Софийски университет “Св. Климент Охридски“ с професионална квалификация магистър - фармацевт. От 2018 г. работи последователно като експерт по „Лекарствена регулация, ценообразуване и реимбурсиране на лекарствени продукти“ и като „Заместник по осигуряване на качеството“ във Фармадвайс ЕООД. През 2020 г. печели конкурс за редовен докторант във ФХФ на СУ „Св. Климент Охридски“ по Професионално направление 7.3. Фармация, „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“. Маг. фарм. Емануил Йорданов завършва докторантурата си в срок, представяйки завършен дисертационен труд озаглавен “Ретроспективно проучване на лекарствената употреба, наличността и достъпността на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България.”

2. Данни за дисертационния труд

Представеният за обсъждане дисертационен труд на маг. фарм. Емануил Пламенов Йорданов е в обем от 129 стандартни страници. Текстът на разработката е онагледен с 48 фигури, 15 таблици и 1 приложение. Литературната справка съдържа 126 източника, от които 7 отпечатани в български и 119 в международни научни издания. Болшинството от използваните научни източници са публикувани през последните 10 години. Дисертационният труд е написан съобразно приетите изисквания и съдържа: въведение (4 стр.), литературен обзор (35 стр.); цели, задачи, материал и методи (6 стр.); анализ на резултатите (58 стр.); обсъждане на резултатите (4 стр.); изводи, ползвана литература и

приложение. Отделните глави на разработката са хронологично свързани и отговарят на структурните и съдържателни изисквания за подобен научен труд.

Докторантът е представил списък с направени във връзка с дисертацията 11 публикации, които включват 3 статии отпечатани в научни издания реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация и 8 публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове. Маг. фарм. Е. Йорданов е носител на следните две научни награди: За „Най-добър орален доклад на докторант или млад учен“ на Седми конгрес по фармация с международно участие, 21 – 24 ноември 2019 г., к.к. Боровец, България; и "Алма Матер" за учебната 2019/2020 година със заповед на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ № РД -27-1596 от 20.11.2020г.

3. Актуалност на дисертационния труд

Биоподобните лекарствени продукти (БПЛП) са биологични лекарства, които имат определено сходство с други, произведени от различен производител от този, произвеждащ оригиналния продукт наречен „референтен биологичен лекарствен продукт“. Терминът „биоподобен“ се отнася за биологично лекарство, което е много сходно с вече одобрен референтен биологичен лекарствен продукт. Именно поради тази причина ЕС е създал правна рамка и отделна регулаторна пътека за подобни биоподобни лекарствени продукти. Основна цел на Европейската регулаторна рамка е да определи подобие на даден биологичен продукт сравнен с подобен референтен биологичен лекарствен продукт. Биоподобният лекарствен продукт одобрен от ЕМА следва да има същия профил на качество, безопасност и ефикасност с референтния лекарствен продукт и да се използва за лечението на същите заболявания. Ако едно биоподобно лекарство е с доказано сходство и има сравними безопасност и ефикасност по отношение на терапевтични показания, те могат да бъдат екстраполирани за всички други показания, вече одобрени за референтния лекарствен продукт. Екстраполирането трябва да бъде подкрепено с научни доказателства получени по време на предклинични и клинични изпитвания. Резултати от проучвания установяват, че биоподобните лекарства имат много по-достъпни цени от тези на оригиналния продукт, което води до по-ниски разходи за заплащащата институция.

В този контекст представеният от маг. фарм. Емануил Йорданов дисертационен труд третира актуален, но непроучен в страната медико-терапевтичен проблем, свързан с лекарствената употреба, наличността и достъпността на БПЛП съдържащи моноклонални антитела. Актуалността на представеното проучване се подкрепя и от необходимостта от съвременни знания и опит за: регулацията на БПЛП; употребата, заменяемостта, взаимозаменяемостта и превключването на биологичните и биоподобни лекарства; наличността, достъпността и разходите за лечение с този вид продукти; необходимост от базирани на доказателства модели на лекарствена взаимозаменяемост, регулирани от националните компетентни органи.

4. Информираност по проблема

Литературният обзор в обем от 35 страници синтезира научната информация от 126 литературни източника, (7 в български и 119 в международни издания) болшинството от които публикувани през последните десет години. Анализът на научните публикации е структуриран в два раздела – методичен и аналитичен. Първият използва в методичен план модифициран вариант на „Ръководство за предпочитани елементи за докладване на систематични прегледи и мета-анализи (PRISMA guidelines)“. Вторият включва обзорен анализ на резултатите от проучвания относно употребата на биологични лекарствени продукти (БЛП) и биоподобни лекарствени продукти (БПЛП), съдържащи моноклонални антитела при ревматологични заболявания (Ревматоиден артрит) и гастроентерологични заболявания (Възпалителни чревни заболявания - улцерозен колит, болест на Крон и недиференциран колит).

Докторантът демонстрира добра литературна осведоменост и аналитични способности за синтез на актуалните проблеми, свързани с получените резултати от прилаганите терапевтичните подходи при Ревматоиден артрит и Възпалителни чревни заболявания (Улцерозен колит, болест на Крон и Недиференциран колит). Направеният синтез на литературните източници показва задълбочено познаване на проблема, висока професионална и терминологична компетентност. Изводите формулирани в рамките на отделните раздели са фокусирани върху съществени медико-терапевтични детайли, които синтезират възможности за използването им в методичния инструментариум на проведеното от докторанта проучване.

5. Цел, задачи и методика на проучването

Целта и задачите на дисертационната разработка са ясно формулирани, конкретни и обосновани. Правилно са определени обекта и единиците на наблюдение. За реализация на проучването докторантът е формулирал две цели и шест задачи, които са ясно формулирани, конкретни и обосновани. Цел № 1 включва проучване на лекарствената употреба, наличността и достъпността на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България на макроравнище. Цел № 2 включва определяне на лекарствената употреба на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в конкретни терапевтични области като ревматология и гастроентерология чрез анализ на лекарствената използваемост на две основни социално-значими заболявания - Ревматоиден артрит и Възпалителни чревни заболявания (Улцерозен колит, болест на Крон и недиференциран колит).

Задачите свързани с изпълнението на цел № 1 включват последователно: определяне наличността на БПЛП, съдържащи моноклонални антитела в България чрез оценка на регистрационния им статус; определяне на наличността на БПЛП съдържащи моноклонални антитела в България чрез оценка наличието на регистрирани цени; определяне достъпността на БПЛП в България с оценка на включването им в системите за реимбурсиране; определяне достъпността на БПЛП в България чрез оценка на разходите за лечение с този вид лекарствени продукти с измерване на абсолютни и относителни пазарни дялове и бюджетни параметри на макроравнище за лекарствена

използваемост. Задачите свързани с Цел № 2 включват: провеждане на сравнителен анализ на лекарствената употреба и използваемост между БЛП и БПЛП съдържащи моноклонални антитела при лечението на Ревматоиден артрит и Възпалителни чревни заболявания; оценка на знанията и готовността на медицинските специалисти за предписване на БЛП и БПЛП съдържащи моноклонални антитела в България.

Източниците на информация включват данни от публични регистри на статуторни институции като ЕМА, Европейска комисия – Регистър на лекарствените продукти, Национална здравно-осигурителна каса (НЗОК), Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП) и Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ). За оценка степента на познание и готовността на специалистите да предписват биологични и биоподобни лекарствени продукти съдържащи моноклонални антитела в България е проведено анкетно проучване сред медицински специалисти по Ревматология и Гастроентерология.

Избраната методика на изследване позволява успешно постигне на поставената цел чрез адекватно решаване на задачите в дисертационния труд. Методите на изследване са сполучливо подбрани и изчерпателно описани, като включват сравнителен анализ, финансов анализ, статистически и социологически методи. Постигната е висока степен на съответствие между поставените 6 задачи, броя на предприетите научни интервенции и получените от проучването резултати.

6. Оценка на резултатите

Резултатите от собствените проучвания на маг. фарм. Емануил Йорданов са представени в III-та глава на дисертационния труд, като са групирани в 6 тематични раздела, следващи хронологията на поставените задачи.

В изпълнение на задача № 1 са определени лекарствената употреба, наличността и достъпността на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България на макроравнище. Анализирани са данните за регистрираните от ЕМА в България към 31 декември 2019 разрешения за употреба на 67 биоподобни лекарствени продукти, като от тях 14 съдържат моноклонални антитела. Делът на БПЛП, съдържащи моноклонални антитела е 1/5 от общия брой или 20,89%. Одобрените БПЛП са разпределени в следните 6 Международни непатентни наименования (INN) - Adalimumab, Infliximab, Rituximab, Bevacizumab, Trastuzumab и Trastuzumab emtansine. Направен е сравнителен анализ на разпределението на референтните и биоподобните лекарствени продукти по INN, както и периодите на разрешаване за употреба в ЕС и в България.

Получените резултати от изпълнението на задача № 2 имат исторически и аналитично информативен характер, като синтезират регулаторните механизми и характерните особености на международната практика и националната специфика при регулирането, регистрирането и ценообразуването в ЕС, ЕМА и националните системи на здравеопазване. Анализирани са предимствата и недостатъците на двете

съществуващи за целта възможности – внесени отвън и самостоятелно разработени модели, както и блок-диаграма за процедури и условия за регистрация на цена на БЛП.

Сравнителният анализ, който докторантът прави на хронологията в еволюционното развитие на Директивите и Регламентите на ЕС и тяхната процедурна реализация в България установява: че процедурите за регистриране на цена на БЛП в държавите-членки на ЕС са едни от най-кратките; в какви периоди след разрешение за употреба референтните БЛП и техните БПЛП стават налични за българските пациенти след наличието на РУ и регистрирана цена; цените на БЛП и БПЛП и цената на един проведен терапевтичен курс у нас значително надвишават средните доходи на българските граждани, т.е. стават достъпни едва след включването им в системата за реимбурсиране.

В рамките на задача № 3 при преглед на регистрите на НСЦРЛП докторантът установява, че всички БЛП и БПЛП са включени в системата за реимбурсиране, като нито един от представените в Таблица 8 продукти не е регистрирал цена само за свободен пазар в България. Референтните БЛП в България са включвани в системата за реимбурсиране относително късно в сравнение с другите държави членки на ЕС, поради по-късното приемане на страната ни за член на ЕС, (01 Януари 2007 г.) след което централизираните РУ стават директно валидни за България. Първите БЛП, съдържащи моноклонални антитела, се появяват на българския пазар средно с 5,5 години забавяне, в сравнение с държавите-членки на ЕС. В ПЛС са включени 12 БПЛП при установеният от дисертанта значително по-дълъг среден срок за включване в системата за реимбурсиране в България на БПЛП след издаване на РУ - 6,3 месеца. Представени в поредица от графики са референтните БЛП и техните БПЛП, съдържащи моноклонални антитела, включени в ПЛС със съответните им регистрирани цени като доказателство за достъпността им в страната ни.

При анализ на публичните данни за лекарствена използваемост на макроравнище за периода 2015-2019 г. докторантът установява: общите разходи за лечение с БЛП и БПЛП, разпределени и по международни непатентни наименования (INN), сумата на които възлиза на 716 360 871 лв.; дялът на референтните БЛП възлиза на 95.25% от тях, докато този на БПЛП е само 4.75%. Направен е сравнителен анализ на разходите на НЗОК за БЛП и БПЛП за периода 2015-2019 г. Направените анализи установяват преимуществено предписване на референтни продукти с изключение на продукта с INN Infliximab. При изследване съотношението на разходите за изследваните международни непатентни наименования (Adalimumab, Infliximab, Rituximab, Bevacizumab, Trastuzumab и Trastuzumab emtansine (референтни и биоподобни) към общите разходи за лекарствени продукти за периода 2015-2019 г. Се установява, че дялът на БПЛП е само 4,75% от общата сума в разпределението по INN в лева. Това доказва ниската използваемост на биоподобни лекарствени продукти в България. Представени в графичен вид са анализи с приложението на БПЛП и Референтен БЛП за следните INN продукти: Adalimumab, Infliximab, Rituximab, Adalimumab, Infliximab за ревматоиден артрит; Rituximab за M05.8 за други серопозитивни ревматоидни артрити; и сравнително разпределение на разходите за БЛП и БПЛП за INN Adalimumab, Infliximab, Rituximab за МКБ - M05.8 - други серопозитивни ревматоидни артрити.

За проучване степента на познание и готовността на специалистите да предписват биологични и биоподобни лекарствени продукти съдържащи моноклонални антитела в България докторантът е провел анкетно проучване сред 40 медицински специалисти по Ревматология (37) и Гастроентерология (3) с разработена от него анкетна карта със 17 въпроса. Анализирани са готовността на специалистите-ревматолози за предписване на биоподобни лекарствени продукти според продължителността на трудовия им стаж. Предпочитанията за предписване на БПЛП като първа линия на терапия има при 44.8% от респондентите, докато 41,2 % предпочитат предписването на БЛП. Анкетата е проведена и сред лекари със специалност Гастроентерология, но са отговорили само 3 от тях или 1.2% от всички лекари със специалност „Гастроентерология“. Резултатите от проучването показват, че предписването и отпускането на биоподобни лекарствени продукти сред ревматолозите е на много ниско равнище – само 4,75% от общото предписване, оценено през бюджетните разходи на НЗОК. Анализирани са и причините за това, свързани с: липсата на национални стандарти за заменяемост/взаимозаменяемост на БЛП и БПЛП; предписването по търговски наименования, консерватизъм и недоверие на предписващите към т.н. заместващи терапии; агресивната лекарствена промоция пред медицинските специалисти и др. Патогномоничен е примерът с наличността, достъпността и лекарствената използваемост на Infliximab, който е предпочитан поради липсата на референтен биологичен лекарствен продукт на българския пазар. Проучването сред ревматолозите установява, че основните причини за ниското ниво на предписване и ограниченото отпускане на БПЛП у нас са свързани с недостатъчните им познания и увереност при предписването на тези лекарствени продукти. Сред специалистите има опасения и несигурност относно употребата на БПЛП, особено сред пациенти, които преди това не са били лекувани с БЛП. Резултатите от проучването доказват нуждата от повече обучителни курсове, материали и ресурси, които да подпомагат специалистите у нас за повишаване на техните знания и увереност при предписването на БПЛП, за постигне на по-рационална лекарствена употреба в полза на пациентите.

7. Оценка приносите на дисертационния труд

- За първи път у нас е проведено проучване на лекарствената употреба, наличността и достъпността на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България.
- Висока научно-информативна стойност имат изводите от богатия литературен обзор, поставящ точни акценти върху съществуващи медико-терапевтична, нормативна и финансова фактология, свързана с използването на БПЛП съдържащи моноклонални антитела и с наличието или отсъствието на утвърдени правила за тяхното предписване, употреба, ценообразуване и реимбурсиране.
- Научно-приложен принос имат резултатите от проучването на общите разходи за лечение с БЛП и БПЛП за пет годишен период, както и тяхната наличност,

достъпност, използваемост, взаимозаменяемост по примера на две социално-значими заболявания.

- Научно-теоретичен и приложен принос имат резултатите от проведеното анкетно проучване за нивото на знания и готовността на две групи специалисти за предписване на БЛП и БПЛП съдържащи моноклонални антитела в реалната практика.

Основните изводи в 13 на брой тематични направления в значителна степен отразяват получените резултати и съответстват на целта и задачите на дисертационния труд. Едно допълнително усилие на докторанта, включващо формулирането на препоръки, за които в представения труд има достатъчен субстрат би обогатило приносния характер на дисертационния труд.

Съдържанието и качеството на автореферата, отговаря на изискванията на Правилника на СУ „Св. Климент Охридски“, като достоверно отразява основните резултати от проучването.

В заключение считам, че представеният от маг. фарм. Емануил Пламенов Йорданов дисертационен труд на тема „Ретроспективно проучване на лекарствената употреба, наличността и достъпността на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела в България“ съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос и отговарят на изискванията на Закона за развитие на научния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ. Получените резултати и представените дисертационни материали съответстват на изискванията на Правилника за развитие на академичния състав на СУ „Св. Климент Охридски“. Дисертационният труд показва, че докторантът маг. фарм. Емануил Пламенов Йорданов притежава теоретични знания и професионални умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Във връзка с това ще гласувам положително, като препоръчвам на членовете на уважаемото Научно жури да присъдят на маг. фарм. Емануил Пламенов Йорданов образователната и научна степен „доктор“ в Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.3. „Фармация“, Научна специалност „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“.

14.05.2023 г.

София

Рецензент:


Проф. д-р Кънчо Чамов, дм