

## **РЕЦЕНЗИЯ**

на дисертационен труд на тема

**„Приложение на оценки на здравни технологии чрез адаптиране на данните при трансфера им от други страни“**

на д-р **Славейко Николаев Джамбазов**

задочен докторант във Факултет „Обществено здраве“ – Медицински университет, Плевен за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ по научната специалност „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“

**Научен ръководител:** Проф. Тони Йонков Веков, дмн

Декан, Факултет „Фармация“, Медицински университет – Плевен

**Изготвил рецензията:** проф. д-р Пламен Стоянов Димитров, дм

заместник-директор, Национален център по обществено здраве и анализи

Избран за член на научното жури със заповед №190/30.01.2018 г. на Ректора на МУ-Плевен

### **Автобиографични данни за докторанта**

Д-р Славейко Николаев Джамбазов е роден на 1.11.1976 г. През 2001 г. завършва Висш медицински институт - Пловдив. От 2007 г. е магистър по здравен мениджмънт и обществено здравеопазване от Медицински университет - София - Факултет по обществено здраве, а от 2010 г. е магистър по бизнес администрация от Американския университет в България.

Д-р Славейко Джамбазов има богат професионален опит като основател и управляващ съдружник в компании в сферата на здравеопазването, работил е в областта на управлението на болници, здравното осигуряване, фармацевтичното производство и др.

През периода април 2000 - март 2006 д-р Джамбазов е търговски мениджър на „Търговска Лига НАЦ“, от март 2006 до октомври 2008 е изпълнителен директор на „Чайкафарма“. Съосновател (от 2006 г.) и изпълнителен директор е на Български Кардиологичен Институт до 2011 г.; съосновател (от 2008 г.) и изпълнителен директор на Застрахователно дружество ДаллБогг: Живот и Здраве до 2011 г. От 2011 г. и досега е съосновател и член на борда на директорите на здравни заведения - Онкологични клиники, МКЦ Моят Лекар, Поликлиника България, Онлайн платформа за медицински консултации, Аптечен Център България. Понастоящем е Управляващ директор НТА ЕООД - водеща консултантска кантора в областта на оценката на здравните технологии, фармакоикономическите анализи, анализ и дизайн на данни от реалния живот.

Д-р Джамбазов има преподавателски опит в Медицински Университет, София, съавтор е на учебници „Клинични изпитвания - теория, практика, препоръки“, „Кардиология“, „Оценки на здравни технологии“, „Оценка на лекарствените терапии“.

Владее отлично писмено и говоримо английски език. Има отлична компютърна грамотност. Член е на Български Лекарски Съюз и на ISPOR.

### **Актуалност на разработката**

Темата на дисертационния труд „Приложение на оценки на здравни технологии чрез адаптиране на данните при трансфера им от други страни“ е изключително



актуална предвид все по-нарастващото значение на процеса за оценка на здравните технологии като подход за анализ на новите лекарствени продукти и техните преимущества пред съществуващите алтернативи, с цел подпомагане на решенията за реимбурсиране на терапевтично ефикасни и разходно ефективни здравни продукти и услуги. След приемането на Наредба № 9 на Министерство на здравеопазването от 1 декември 2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии (ОЗТ) в България беше поставено началото на прилагането на политиката в тази област. Ето защо, всеки задълбочен научен труд отнасящ се до оценката на здравните технологии несъмнено допринася за развитието на процеса в нашата страна, следвайки съвременните тенденции в страните, в които процеса на ОЗТ се прилага от дълги години, и в които има натрупан значителен научно-експертен опит. Дисертационният труд на д-р Джамбазов, в който се предлага модел за адаптиране на данните за оценка на здравни технологии при трансфера им от други страни, е безспорно изключително актуален и необходим за развитието на познанието и приложението на ОЗТ в България.

Заслуга на докторанта е, че той предлага модел, който може да подпомогне цялостния процес на оценката на здравните технологии, прилаган в нашата страна, чрез използване на вече готови доклади подходящи за трансфериране след адаптиране на данни, което не само ще ускори процеса на провеждането на локална Оценка на здравна технология, но и ще използва най-съвременните вече направени оценки от външни авторитетни организации.

## **Характеристика на дисертационния труд**

### ***Общо представяне на дисертационния труд***

Дисертационният труд съдържа 155 страници (включително титулна страница и съдържание) и е онагледен с 4 фигури, 31 таблици и 2 приложения. Библиографията обхваща 176 литературни източника, от които 18 са на кирилица и 158 на латиница. Структуриран е на модулен принцип, както следва:

Използвани съкращения – 2 стр.

Въведение – 3 стр.

Глава I. Литературен обзор - 58 стр.

*1.1. Дефиниция на оценка и фактори за повишеното търсене на здравни технологии*

*1.2. Приложение на ОЗТ в икономически развитите страни*

*1.3. Въвеждане на ОЗТ в България*

*1.4. Цели, задачи и докладване на резултатите от ОЗТ*

*1.5. Адаптиране на данните от ОЗТ към локалната среда*

Глава II. Цел, задачи и методология на проучването - 18 стр.

*2.1. Цел на изследването*

*2.2. Задачи на изследването*



2.3. *Хипотези*

2.4. *Предмет на проучването*

2.5. *Обект на проучването*

2.6. *Методология на изследването*

Глава III. Резултати и обсъждане - 48 стр.

3.1. *Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на НДКРБД*

3.2. *Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на БКК*

3.3. *Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на КРК*

3.4. *Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на РГ*

Изводи, препоръки и приноси – 4 стр.

Използвана литература – 16 стр.

Приложения - 4 стр.

### ***Литературен обзор***

Добре структурираният литературен обзор доказва, че докторантът познава отлично проблематиката в областта на оценката на здравните технологии. Използвани са 176 литературни източника, които са цитирани коректно. На основата на техния цялостен анализ авторът изчерпателно представя развитието на науката за оценка на здравните технологии, приложението на процеса в икономически развитите страни, дейностите предприети в нашата страна за въвеждането и прилагането на ОЗТ. В обзора авторът правилно подчертава съвременното предизвикателство пред ОЗТ, а именно - как да се глобализират доказателствата и локализируют решенията. Критично е анализиран процеса на адаптиране на данните от оценки на здравни технологии към локалната среда както и проблемите, които стоят при трансфер на данни за оценка на здравни технологии. С направените осем заключения на литературния обзор са посочени възможностите за приложение на вече направени оценки на здравни технологии и за трансфериране на данни от други страни, необходими за анализа и оценката в България.

Литературният обзор представляващ изчерпателно представяне в цялост на същността на оценката на здравните технологии би могъл да бъде използван като самостоятелен документ с цел разширяване на познанията на експертите работещи по проблема. В нашата страна определено се чувства необходимост от такива експертни аналитични документи.

Анализирайки данните от литературния обзор, докторантът логически стига до целите и задачите на своето проучване.



### ***Цел, задачи и методология на проучването***

Целта на дисертационния труд е ясно определена – „Разработване на модел за трансфериране и адаптиране на данни от други страни, предназначени за ОЗТ при недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), бъбречноклетъчен карцином (БКК), колоректален карцином (КРК) и рак на гърдата (РГ)“. Д-р Джамбазов поставя 5 основни задачи, изпълнението на които отговаря на поставената цел. Определени са работни хипотези, които трябва да бъдат потвърдени или отхвърлени в хода на изпълнението на научното изследване. Формулираните от автора хипотези насочват читателя към критично възприемане на представените в глава трета резултати и обсъждане.

Предметът и обектът на проучването са коректно определени. Предметът на проучването са възможностите за трансфер и адаптиране на данни от други страни в България, предназначени за ОЗТ. Обект на проучването са оценки на здравните технологии от други страни за 4 заболявания - недребноклетъчен белодробен карцином, колоректален карцином, бъбречноклетъчен карцином и рак на гърдата.

Методологията на проучването е представена на 12 страници, като по същество тя представлява описание на основните стъпки, по които се осъществява оценката на здравните технологии, въпреки че те се различават значително по своя обхват, избор на методи, детайлност. Представени са 15-те основни параметри на икономическите оценки на лекарствените терапии. Приложен е софтуера TreeAge Pro, който е широко употребяван в ОЗТ общността за създаване и анализиране на алтернативни избори. Представена е методология за адаптиране на данните, която включва: систематичен анализ на публикувани данни в базите PubMed, Embase, Cochrane library; разработване на аналитичен модел за трансфер на данни, базиран на изключващи критерии; приложение на разработеният модел за адаптиране на данни от оценка на здравните технологии за лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб, бъбречноклетъчен карцином, метастатичен колоректален карцином и рак на гърдата. В разработения модел е приета здравна перспектива и гледна точка на платеща – НЗОК; Инкременталното съотношение разход - ефективност (ICER) е изчислено като допълнителен разход за новата лекарствена терапия спрямо подобреният клиничен резултат; В случаите, когато една от сравняваните терапии има по-добра ефикасност и по-ниска цена, тогава тя е доминираща и не се изчислява ICER.

### ***Резултати, изводи и препоръки***

Резултатите са представени съобразно поставените задачи и обсъдени в контекста на международния и българския изследователски опит. Представени са резултати за адаптирани данни от ОЗТ в областта на онкологичните заболявания. Моделът за трансфер на данни от доклади за оценка на здравни технологии от други страни в България е приложен за четири основни онкологични заболявания - недребноклетъчен рак на бял дроб, бъбречноклетъчен карцином, метастатичен колоректален карцином и рак на гърдата.



1. Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на НДКРБД

В изследването са включени пет целеви терапии, одобрени за лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб от Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) и препоръчани от БОД (afatinib, erlotinib, gefitinib, crizotinib, bevacizumab). Направеният анализ показва, че приложението на подхода за сравнителна терапевтична ефикасност и разходна ефективност за целевите лекарствени терапии, предназначени за лечение на НДКРБД, показва, че нито един от лекарствените продукти gefitinib, crizotinib, bevacizumab, afatinib, erlotinib не може да бъде препоръчан като разходно ефективен в сравнение със стандартната химиотерапия при съществуващите референтни цени в ПЛС към януари 2016 г

2. Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на БКК

В изследването са включени седем целеви терапии, одобрени за лечение на метастазирал бъбречно клетъчен карцином от Изпълнителната агенция по лекарствата и препоръчани от Българското онкологично дружество (bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, temsirolimus, everolimus, axitinib).

Целевите лекарствени терапии, предназначени за лечение на метастазирал бъбречно клетъчен карцином, имат различна стойност за ICER – от 83 893 лв./спечелена година живот (LYG) до 529 248 лв./LYG. При директното сравняване на sorafenib и temsirolimus като втора линия терапия се установява, че sorafenib доминира. От своя страна axitinib превъзхожда sorafenib като терапевтична ефикасност при втора линия, но стойността на ICER е твърде висока – 301 413 лв./LYG. При първа линия терапия pazopanib и sunitinib имат подобна терапевтична ефикасност (обща преживяемост (OS); 28,3–29,1 мес.) и подобна разходна ефективност (ICER; 165 382–172 122/LYG). Добавянето на bevacizumab като първа линия терапия към interferon има неблагоприятна разходна ефективност – 529 248/LYG. Косвеното сравнение на sunitinib и temsirolimus като първа линия терапия води до извода, че sunitinib допринася за удължаването на OS с 15,5 мес. и разходната ефективност е 88,229 лв./LYG. sorafenib и everolimus не могат да бъдат препоръчани като първа линия терапия поради липса на данни от сравнителни клинични изпитвания.

3. Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на КРК

В изследването са включени пет целеви терапии, одобрени за лечение на метастатичен колоректален карцином от Изпълнителната агенция по лекарствата и препоръчани от Българското онкологично дружество (bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept, regorafenib).

Целевите лекарствени терапии, предназначени за лечение на мКРК, имат различна стойност за ICER – от 61 942 лв./LYG до 619 608 лв./LYG. При директното сравняване на две целеви терапии в два от случаите се установява доминантен резултат – cetuximab доминира panitumumab при втора линия лечение на мКРК, а bevacizumab +



химиотерапия доминира panitumumab + bevacizumab + химиотерапия при първа терапевтична линия.

#### 4. Трансферирани и адаптирани данни от оценки на здравни технологии за лечение на РГ

В изследването са включени пет целеви терапии, одобрени за лечение на рак на гърдата от Изпълнителната агенция по лекарствата и препоръчани от Българското онкологично дружество (bevacizumab, trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, trastuzumab emtansine).

Прилагането на bevacizumab в комбинация с paclitaxel или capecitabine за първа линия лечение на метастатичен рак на гърдата е разходно неефективно и не се препоръчва. Прилагането на trastuzumab като монотерапия или в комбинация с paclitaxel или docetaxel може компромисно да бъде възприето като разходно ефективно в България за адювантна терапия и първа линия лечение на метастатичен рак на гърдата и да се препоръча от настоящите фармакотерапевтични насоки. Прилагането на lapatinib в комбинация с capecitabine, trastuzumab или letrozole като първа линия на лечение на метастатичен рак на гърдата е разходно неефективно и не се препоръчва.

Направените сравнителни анализи за четири основни онкологични заболявания — недребноклетъчен карцином на бял дроб, бъбречноклетъчен карцином, метастатичен колоректален карцином и рак на млечната жлеза показват, че моделът и методът са приложими, но директният им трансфер практически е трудно осъществим поради наличните големи различия в характеристиките на здравните системи, както и в характеристиките на населението.

Представените 6 извода от дисертационния труд, в които са отразени най-важните резултати от проучването са логически завършек на разработката. Изводите логически следват анализа и обсъждането на резултатите, отразяват постигнатото и потвърждават практическото значение на разработените и приложени методики.

Авторът се е съобразил с предложението препоръките да са с конкретни адресати – само по този начин може да се настоява за тяхното изпълнение, или поне да се инициира дискусия за тях. Адресати са Министерство на здравеопазването, Националната здравноосигурителна каса, Комисията по оценка на здравните технологии. Препоръките пряко касаят не само работата на посочените институции, но и организацията на цялостния процес на ОЗТ в страната, поради което ги приемам и подкрепям.

#### ***Приноси и значимост на разработката***

Дисертационният труд съдържа приноси с теоретично-познавателен и приложен характер, които напълно приемам, като особено бих искал да подчертая изготвения модел за трансфер и адаптация на данните от ОЗТ от други държави за 4 заболявания.

#### ***Приноси с теоретично-познавателен и приложен характер***

1. Настоящият труд разглежда възможните модели за трансфериране на данни от ОЗТ от други държави. Предложени са различни начини, които могат да подобрят



този процес. Препоръчва се спазването на определени стандарти за изготвяне на докладите за ОЗТ, за да се постигне относителна сравнимост на резултатите с локалната ситуация, а и да се направят възможни екстраполациите им.

2. Трудът разглежда възможните модели за адаптиране на данни от ОЗТ от други държави. Нормативната регулация в България и изискванията за оценка на здравните технологии в процеса на включване в Позитивен лекарствен списък и реимбурсиране на иновативните терапии прави подходът в сферата на адаптиране на данните от оценки за други страни при трансфера им в България изключително актуален и бързо развиващ се.

3. Разгледани са начините за стандартизация на процеса по изготвяне на докладите по ОЗТ. Стандартизацията на оценките на докладите на ОЗТ е необходима стъпка преди въвеждането на ОЗТ като средство за подпомагане на политическите решения.

#### *Приноси с приложен характер*

1. Очертани са критериите за качество на доклади, които трябва да бъдат съблюдавани при трансфериране и адаптиране на данни от други страни. Препоръчва се да се разработят отделни и адаптирани решения, за да се повиши качеството и ефективността на въвеждането на ОЗТ в решенията за реимбурсация.

2. На базата на данните от литературния обзор, моделът за трансфер на данни от доклади за оценка на здравни технологии от други страни в България, е адаптиран деветстъпков модел спрямо критериите на Welte.

3. Конкретният труд изготвя модел за трансфер и адаптация на данните от ОЗТ от други държави за 4 от най-разходоемките онкологични заболявания – недребно клетъчен белодробен карцином, колоректален карцином, бъбречно-клетъчен карцином и рак на гърдата.

#### **Лично участие на автора**

Изпълнението на всички етапи на разработването на дисертационния труд са личен принос на автора - формулирането на целта и задачите, дизайна на проучването, организацията и практическото провеждане на проучването, както и самостоятелно направеното статистическото обработване и моделиране на данните. Несъмнено това трябва да бъде оценено високо.

Дисертационният труд показва, че д-р Джамбазов има необходимите знания, професионални и лични качества за самостоятелно извършване на научно-изследователска дейност. Трудът е написан на стилистично добър език, дава пълна представа за извършената от д-р Джамбазов работа.

#### **Научни публикации във връзка с дисертацията**

Авторът има 4 публикувани статии (в две от статиите докторантът е първи автор, и в две е в съавторство с научния ръководител) във връзка с дисертацията.



Считам, че практическите резултати могат да бъдат много полезни за експертите работещи в областта на оценката на здравните технологии. Препоръчвам получените резултати да достигнат до по-широката общественост след защитата на дисертационния труд под формата на монография.

### **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 Правилникът за развитие на академичния състав в МУ–Плевен за придобиване на образователната и научна степен „доктор“.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Оценявам положително представения дисертационен труд. Трудът се отличава с научна добросъвестност и практическа насоченост, съдържа потенциал и идеи за бъдещи изследвания и това увеличава неговата положителна оценка. Актуалността и иновативния характер на темата, добрата постановка на научното изследване, значимостта на резултатите в теоретичен и практико-приложен план показват възможностите на докторанта д-р Славейко Джамбазов за самостоятелна изследователска работа. Д-р Джамбазов несъмнено притежава широка теоретична подготовка и професионални умения по научната специалност. Дисертационният труд е разработен в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилникът за развитие на академичния състав в МУ–Плевен. Изложените съображения ми дават основание убедено да предложа на членовете на уважаемото научно жури да оценят високо дисертационния труд и да гласуват положително за присъждане на научната и образователна степен „Доктор“ на д-р Славейко Николаев Джамбазов.

03.04.2018 г.

Изготвил:

проф. д-р Пламен Димитров, дм

