

## OPONENTSKÝ POSUDEK

na dizertační práci **RNDr. Jindřicha Srby** (Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze) „**Pharmacovigilance: Spontaneous Reporting Systems**“

---

Dizertační práce autora se opírá o vlastní výsledky tří publikovaných dotazníkových průzkumu mezi jednotlivými lékovými regulačními autoritami v Evropském hospodářském prostoru. Dr. Srba je prvním autorem u jedné publikace s Impakt faktorem a dvou bez Impakt faktoru, které jsou zahrnuty v této práci. Dr. Srba je dále spoluautorem 2 experimentálních prací, které však nejsou ve vztahu k této doktorské práci. Sumární IF publikovaných prací autora je 12,668, což je nadprůměrné číslo.

Autor si zvolil téma z oblasti farmakovigilance s cílem posoudit význam a zpracování nežádoucích účinků léčiv hlášených od pacientů ve státech Evropského hospodářského prostoru. Předkládaná práce má adekvátní formu i obsah (68 stran vlastního textu, 14 stran se 117 citacemi k danému tématu ze světové odborné literatury). Práce je psána v angličtině a je rozdělena do 7 hlavních částí: Teoretická část, Cíle práce, Praktická část, Souhrn výsledků, Komentář (Diskuse), Závěr a Literatura.

V první části „Theoretical part“ autor na cca. 13 stranách podává přehled o vývoji farmakovigilance a systému hlášení nežádoucích účinků v Evropě se detailnějším popisem situace v Holandsku, Velké Británii a Švédsku. Vzhledem ke zpracovávané problematice je tato část velmi stručná a není zde rovněž zřejmé, proč jsou představeny právě tyto tři systémy.

Celkově bych této části vytknul nedostatečný úvod do problematiky a vysvětlení, např. proč si autor vybral zvolené státy pro porovnání a co mělo být vlastní cílem této disertační práce. Dále zde postrádám kritický rozbor metod, které se k hodnocení účinnosti farmakovigilančních systémů používají a zdůvodnění, proč byla vybrána právě dotazníková metoda Národních autorit.

Cíle práce jsou stanoveny ne zcela jasně. Autor si klade za cíl „to evaluate position and potential complication related to the processin of PRO-AEs in SRS established in European countries“ s dílčími třemi cíly. Tyto „menší“ cíle jsou už konkrétnější, nicméně celkový cíl práce je nejasný, neboť dle mého názoru není položena jasná „vědecká hypotéza“, která bude testována. Jednotlivé cíle měly být formulovány jako hypotézy, což lépe odpovídá charakteru vědecké práce.

„Practical part“ této práce shrnuje výsledky 3 dotazníkových průzkumů, které doktorand provedl. Část I – „Characterization spontaneous reporting systems within EEA“ je téměř doslovný přepis jedné publikované práce autora „Srba J, Descikova V, Vlcek J. Adverse drug reactions: analysis of spontaneous reporting system in Europe in 2007-2009. Eur J Clin Pharmacol. 2012 Jul;68(7):1057-63.“, je téměř doslovným přepisem citované práce, což však není nikde jasně uvedeno. Domnívám se, že vhodnější způsob prezentace publikovaných výsledků je vložení celé práce in-extenso a její následný komentář. Nutno podotknout, že se jedná o nejkvalitnější část celé práce, k čemuž jistě přispělo i recenzní řízení, kterým tato publikace musela projít. Bohužel však i v této část je mnoho překlepů a nepřesností, které jsou někdy

zásadního charakteru. Např. tabulka 3.1.2 neobsahuje počet „RYM“, ale pravděpodobně pouze velikost populace, ve výsledkové části není správně uveden horní index, místo „=“ jsou uvedeny „00“ apod. Vzhledem k tomu, že tyto připomínky jsem vznášel již během prvního posouzení této práce, považuji neopravení těchto chyb za ignoranci ze strany autora a tyto opakované chyby a přístup k nim značně subjektivně srážejí hodnotu předkládané práce.

Část II – „Evaluation of the position of ADR reports submitted by patients“ rovněž obsahuje výsledky dotazníkového průzkumu zpracování patientských hlášení mezi vybranými evropskými NCA. Tato část je rovněž téměř doslovným přepisem publikované práce autora „Srba J, Vlcek J. Position and Processing of Adverse Drug Reactions Directly Submitted by Patients to National Regulatory Authorities in Europe, J Pharmacovigilance. 2014, 2:122.“ Tento průzkum považuji za zajímavý a přínosný v době svého vzniku, tj. před rokem 2012. Od července 2012 mají být na národní úrovni zpracovávány i patientská hlášení a proto výsledky tohoto průzkumu mezi státy EHP nejsou v dnešní době v této formě příliš přínosné, nicméně výsledky této studie by mohly sloužit k porovnání patientských hlášení nyní, po implementaci nové legislativy.. V této části postrádám v metodické části (stejně tak jako v obou dalších průzkumech) vlastní dotazník, který byl zasílán na Národní autority. Výsledky shrnují praxi, jak bylo nakládáno s patientskými hlášeními na některých Národních autoritách před zásadní změnou farmakovigilance v roce 2012. Nicméně celkový závěr této studie „this study revealed the need for analysis of the effective use of ADR reports from patients....“ je poměrně vágní a neurčitý.

Část III – „Overview of the processing of PRO-AE“ obsahuje výsledky dotazníkového průzkumu mezi národními autoritami EEA, týkající se zpracování patientských hlášení. Myšlenku této části práce považuji za nejzajímavější, tj. porovnání zpracování patientských hlášení před a po červenci 2012, kdy došlo ke změně legislativy. Nicméně opět zpracování tohoto úkolu považuji za suboptimální. Není představen dotazník, který byl národním autoritám rozeslán a výsledky obsahují popis situace a ne vlastní porovnání situací, které by mohlo být přínosné. Závěry této části (Conclusion – str. 59) opět považuji za zcela obecné a zbytečné. Hlavní závěr, že systém zpracování PRO-AEs „...proved to be variable among countries“ a „... new legislative requirement regarding collection and processing PRO-AEs positively supported the involvement of patients in surveillance of drug safety...“ bylo možno učinit i bez provedení této práce.

Vlastní komentář k získaným výsledkům je poměrně stručný a soustředí se na oblasti, které již byly zmiňovány. V této části by bylo možná zajímavé porovnat získané výsledky s jinými regiony (např. USA, Japonsko, Latinská Amerika atd.), kde mohou být rozdílné přístupy k patientským hlášením.

V poslední části, „Final conclusion“, autor prezentuje nejdůležitější závěry, které byly v jednotlivých pracích přestaveny. V této části bych očekával především jasné odpovědi na hypotézy, které však autorem nebyly na počátku práce stanoveny. Závěry by měly být stručné a jasné tak, aby bylo zřejmé, co je největším přínosem této práce. Prezentované závěry jsou velmi obecné a dle mého názoru nepřinášejí mnoho nového v roce 2014.

Autor celkově prokázal schopnost samostatné vědecké práce, což dokládá zejména publikace v renomovaném časopise s Impakt faktorem, nicméně vlastní disertační práce dle mého názoru je provedena velmi minimalisticky bez jasných hypotéz i závěrů. Úvodní literární přehled je poměrně stručný a vzhledem k tématu by mohl být výrazně delší a obsažnější. Rovněž postrádám porovnání jednotlivých farmakovigilančních systémů v různých regionech a jejich vliv na např. počet spontánních hlášení. Závěry práce jsou velmi obecné a neodpovídají způsobu vědecké práce, která je charakterizována potvrzováním či vyvracením hypotéz. Představená forma práce není dle mého názoru vhodně zvolena; zde bych doporučil spíše komentovaný přehled publikovaných prací. Závěrem bych ale vyzdvihl aktivitu autora v oblasti farmakovigilance a jeho publikační aktivitu, která je v této oblasti v ČR ojedinělá.

### **Připomínky:**

1. Není zcela jasně uvedeno, že výsledková část práce je doslovný přepis publikovaných článků autorem. Pokud doktorand volí formu komentovaného přehledu publikovaných prací, mělo by to být jasně uvedeno.
2. Kapitola „Cíle práce“ by dle mého názoru měla být obsažnější a lépe uvést konkrétní otázky v kontextu současného poznání.
3. Práce obsahuje řadu chyb a překlepů, které nebyly opraveny ani po prvním provedeném posudku.
4. Kapitola „Závěr“ by měla jasně a stručně shrnout pozorované výsledky a objasnit jejich praktický význam.

### **Otázky:**

1. Jak se zpracovávají patientské hlášení z jiných regionů než je EEA (např. jiné evropské země, CIS, LATAM, Japonsko, US, atd.)?
2. Jaké byly hlavní příčiny evoluce farmakovigilance v EU a ve světě?
3. Jsou v některých zemích aktivně zpracovávány informace o ADR ze sociálních sítí?

**Závěrem doporučuji, aby disertační práce RNDr. Jindřicha Srby byla s výhradami přijata k obhajobě.**

